Lane Medical Library

E. BRANDSTRUP

OM NOGLE STOFFERS OVERGANG FRA MODER TIL FOSTER

I SIDSTE DEL AF SVANGERSKABET

LEVIN & MUNKSGAARDS FORLAG
KØBENHAVN · MCMXXIX

OM NOGLE STOFFERS OVERGANG FRA MODER TIL FOSTER I SIDSTE DEL AF SVANGERSKABET

Forsvaret finder Sted Torsdag d. 13. Februar 1930
Kl. 2 i Anneksauditorium A, Studiestræde 6, o. G.

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/omnoglestofferso0000ebra

E. BRANDSTRUP

OM NOGLE STOFFERS OVERGANG FRA MODER TIL FOSTER

I SIDSTE DEL AF SVANGERSKABET

LEVIN & MUNKSGAARDS FORLAG
KØBENHAVN · MCMXXIX

Denne Afhandling er af det lægevidenskabelige Fakultet antaget til offentlig at forsvares for den medicinske Doktorgrad.

København, den 15. November 1929.

C. Lundsgaard,
h. a. dec.

Printed in Denmark

VALD. PEDERSENS BOGTRYKKERI
KØBENHAVN

FORORD

DENNE afhandlings første og største afsnit er udført paa Universitetets medicinsk-fysiologiske Institut, hvis assistenter og ikke mindst Frk. *Johanne Haghfelt* har mødt mig med enestaaende gæstfrihed og hjælpsomhed, hvorfor det er mig en kær pligt at udtrykke min store taknemmelighed.

Professor i fysiologi, Dr. med. *V. Henriques* beder jeg modtage min hjerteligste tak for de tre aar, i hvilke jeg har været hans elev, for hans altid redebonne, uvurderlige hjælp og støtte, for hans levende interesse og aldrig trættede venlige opmuntring under arbejdet.

Endelig bringer jeg chefen for Rigshospitalets Fødeafdeling A, Professor, Dr. med. *Gammeltoft,* min bedste tak for tilladelsen til at anstille undersøgelser paa afdelingen og for al den venlige interesse, Professoren har vist mig under mine forsøg.

November 1929.

E. Brandstrup.

INDHOLDSFORTEGNELSE

Kap.		Side
I	INDLEDNING	9
II	OM PLACENTAS ANATOMI	17
III	DEN ANVENDTE TEKNIK	20
IV	GLUKOSE	
	1. Tidligere undersøgelser	25
	2. Egne undersøgelser	28
	DISACCHARIDER	
	A. Saccharose	
	1. Analysemetoden	40
	2. Dyreforsøgene	49
	B. Laktose	
	1. Analysemetoden	58
	2. Dyreforsøgene	62
VI	PENTOSER	
	Egne forsøg	65
VII	AMINOSYRER	
	1. Tidligere undersøgelser	68
	2. Egne undersøgelser	
	A. Analysemetoden	71
	B. Dyreforsøgene	72
VIII	NATRIUMKLORID	
	1. Tidligere undersøgelser	88
	2. Egne undersøgelser	
	A. Analysemetoden	91
	B. Dyreforsøgene	91
XI	URINSTOF	
	1. Tidligere undersøgelser	99
	2. Egne undersøgelser	
	A. Analysemetoden	100
	B. Dyreforsøgene	100

Kap. Side

X FORSØG PAA MENNESKER
A. Glukose 106
B. Urinstof
1. Tidligere undersøgelser 110
2. Egne undersøgelser 112
Fremgangsmaaden 112
Materialet 112
Analysetekniken 116
Resultater 118
Diskussion 120

IX AFSLUTTENDE BEMÆRKNINGER... 122

LITERATURFORTEGNELSE 132

INDLEDNING

Før *William Harveys* tid voldte det ingen vanskeligheder at finde en forklaring paa, hvorledes næringsstoffer kunde tænkes at gaa over i fosteret, idet man simpelthen efter *Galen* forestillede sig, at de aabne kar, som menstruationsblodet sædvanligvis strømmer ud af, i graviditeten fortsætter sig kontinuerligt i lige saa mange nye kar, som derpaa forener sig til navlekarrene, der alle tre gaar i retning mod foetus, og til dette fører „spiritus vitales", opstaaet i moderens venstre hjerte.

Arantius var den første, der hævdede den anskuelse, at moderens kar ikke kommunicerede med vasa umbilicalia, men han mente dog, ligesom Galen, at disse førte mod fosteret og forsynede dette med „humor et spiritus". Uden at belægge sin paastand med særlige beviser, fremførte han med stor energi, at moderens og fosterets kar ikke alene ikke staar i kontinuitet, men end ikke i kontiguitet med hinanden, idet placenta nemlig er indskudt imellem dem.

Med *Harveys* berømte arbejder: Exercitatio anatomica de motu cordis et sangvinis in animalibus, 1628, og hans andet hovedværk: Exercitations de generatione animalium, 1651, kom man et mægtigt skridt fremad i erkendelse paa dette omraade. Harvey beskriver kredsløbet i den mødrene og den foetale organisme, han benægter eksistensen af anastomoser mellem moderen og fosteret i placenta, idet han paapeger, at en saadan antagelse vilde føre til, at man maatte lade moderens arterier munde ind i fosterets vener, i sig selv en absurd tanke. Han er den første, der beskriver navlearteriernes overgang i navlevenen og forklarer, hvordan blodet løber fra de to navlearterier til placenta og der, ved en slags fordøjelse, modtager næringsstoffer fra moderens blod, hvorpaa det vender tilbage til fosteret gennem vena umbilicalis, paa samme maade som tarmen fra arteria mesentericas og arteria coeliacas grene faar sit blod, der efter at have optaget næringsstoffer i tarmen, strømmer til leveren og hjertet.

Det er saaledes først efter Harveys opdagelse af cirkulationens forhold, at problemet om *stoffers overgang fra moderens til fosterets kredsløb* er blevet til, et problem, hvis udformning og historie her kun skal behandles i en kort oversigt.

John og *William Hunter* skaffede nærmere kendskab til placentas struktur. I „Observations of certain parts of animal economy", 1786, paaviser *John Hunter* de proptrækkersnoede uterinarterier, der aabner sig i blodfyldte hulrum, hvori villi chorii rager ind, og hvorfra blodet strømmer tilbage gennem vener, der gaar skraat ud igennem decidua.

I løbet af det nittende aarhundrede er der kommet en mængde arbejder over placentas histologi, hvorved vort billede af placenta er blevet bygget op, og selv om der lige op til den nyeste tid er aabne spørgsmaal om visse forhold, maa vi dog antage, at vor nuværende opfattelse af placentas mikroskopiske anatomi i alt væsentligt er korrekt.

Spørgsmaalet om stoffernes passage gennem placenta har efterhaanden forgrenet sig til en mængde store og vigtige problemer: Permeabiliteten for luftarter (fosterets iltforsyning og kulsyreafgift), blodfremmede stoffers gennemgang gennem placenta (fosterets paavirkelighed af gifte eller medikamina, indtagne af moderen), næringsstoffernes passage (æggehvide, kulhydrater, fedt, vand, de forskellige salte, vitaminer), affaldsprodukternes udskillelse (urinstof, urinsyre, kreatin, kreatinin). Endvidere optræden af enzymatiske processer i placenta, overtræden af antistoffer i fosteret, hormoners overvandring fra moder til foster eller omvendt, og endelig det for studiet af de medfødte infektionssygdomme meget vigtige spørgsmaal om placentas permeabilitet for mikroorganismer.

De forskellige forsøg paa forklaring af de processer, der foregaar, særlig naar nærings- og affaldsstofferne gaar igennem villi chorii, har i tidens løb grupperet sig til to hovedkategorier, *den mekanistiske opfattelse* og *den vitalistiske opfattelse*. Naar disse betegnelser bruges i det følgende, er det med forbehold i retning af ordenes videre betydning, der er her ikke tale om filosofiske betragtninger, men simpelthen om studiet af en mere eller mindre kompliceret fysiologisk proces.

Efter *den mekanistiske teori* skulde stofovergangen bestemmes af simple fysiske og kemiske love, saaledes at den placentare skillevæg er at betragte som en passiv membran, hvorigennem stofferne pas-

serer ved en diffusionsproces, afhængig af molekylstørrelsen, stoffets koncentration paa begge sider af membranen og stoffets kemiske forhold overfor de stoffer, hvoraf membranen er sammensat.

Den vitalistiske teori gaar ud paa, at den placentare skillevæg udfolder en aktivt resorberende virksomhed, ved hvilken der dels kan ske en selektion af gavnlige og en udelukkelse af skadelige stoffer, dels en nedbrydning, resorption, og derpaa følgende opbygning af stoffer i moderens blod, saadan at disse stoffer bliver tjenlige for fosterorganismen, og endelig en resorption, uafhængig af det osmotiske tryk i moderens blod, saa at stoffer, som fosteret har særlig brug for, af placentarepithelet kan opretholdes i højere koncentration i fosterets blod. Selvsagt kræver en saadan virksomhed til sin forklaring antagelsen af overordentlig indviklede processer i villusepithelet.

De *undersøgelsesmetoder,* som er bragt i anvendelse for at klare spørgsmaalene, dels om placentas permeabilitet, dels om dens aktivitet overfor stofferne, der passerer, falder i følgende hovedgrupper:

1) Forsøg med drægtige dyr, som man har indgivet et stof, pr. os, ved subcutan eller intravenøs injektion eller ved inhalation, for derpaa eventuelt at paavise dette stof (gifte, farvestoffer, corpuskulære elementer, medikamina, næringsstoffer etc.) i det udtagne fosters blod eller organer.

2) Forsøg paa mennesker: indgift af farvestoffer, medikamina eller andre blodfremmede stoffer før fødselen og derefter kvalitativ paavisning af stoffet i navlesnorsblodet eller i fosterets kapillærblod.

3) Histokemiske undersøgelser af villusepithelet, spec. paavisning af jærn og fedt.

4) Kemisk undersøgelse af aborter, provokerede ved hjælp af gifte, som man har kunnet paavise i abortvævet.

5) Iagttagelser over overførelse af infektionssygdomme fra moderen til det endnu ufødte barn.

6) Sammenlignende kvantitative analyser af moder- og fosterblod i fødselsøjeblikket, evt. efter indgift af stoffer, der normalt forekommer i blodet.

7) Undersøgelser over forekomsten af enzymer i placenta.

8) Gennemstrømning af den udtagne placenta med Ringers væske, tilsat det stof, hvis forhold man ønsker at undersøge.

9) Dyrkning af placentarvæv in vitro.

Af disse talrige arbejder skal her kun nævnes de vigtigste, iøvrigt gennemgaas litteraturen senere i bogen, forud for omtalen af hver enkelt gruppe forsøg med et bestemt stof.

Et af de første eksperimentelle arbejder udførte englænderen *Savory* i 1858, idet han satte sig for at undersøge, om det overhovedet var muligt, at et stof kunde passere placenta. Paa drægtige hunde og katte injicerede han i fostrene, uden at løse disses forbindelse med moderen en eddikesur strykninopløsning, sikrede sig at intet deraf kom ud paa uterus eller i peritonæum, hvorfra en direkte resorption vilde kunne ske, og iagttog saa, at moderdyret efter nogen tids forløb fik krampe og døde, hvoraf han sluttede, at strykninet havde passeret placenta.

Omtrent samtidig, 1860 og 1861 fremlagde *Flourens* sine forsøg med svin, der i graviditeten havde faaet krap blandet i deres føde, og hvis fostre viste sig at have tydelig rødfarvning af knogler og tænder. *Flourens* slutter begejstret sin demonstration: „Aujourd'hui, et par la fondamentale expérience, dont je mets, pour la seconde fois, le resultat sous les yeux de l'académie, tous les doutes sont dissipés, toutes les obscurités eclaircies. „Le foetus se nourrit et respire par la mère, car le sang de la mère (ce sang oxygené et revivifié) communique avec celui du foetus, et à ce point que le principe colorant, dont est chargé le sang de la mère pénètre jusqu'au foetus et en rougis les os".“

Savory's forsøg genoptoges 20 aar senere af *Gusserow*,[1] hvis meddelelse fulgtes af en lang række arbejder fra tysk side, hvori man tildels sammenkædede problemerne om stoffers overgang i fosteret og i fostervandet med spørgsmaalet om dettes oprindelse og eventuelle næringsbetydning for fosteret, (*Fehling*,[1,2] *Kruckenberg*. *Runge*,[1,2] *Zweifel, Dührssen* o. a.).

Det viste sig snart, at en mængde stoffer er i stand til at passere placenta i opløst tilstand, men at korpuskulære elementer holdes tilbage. Iøvrigt fandtes der dog stadig forskere, der ikke saa let lod sig overbevise, saaledes hævdede *Ott* i 1886, at end ikke vand kunde passere placenta, og at der endnu aldrig var leveret et holdbart argument til gunst for den teori, der gik ud paa, at fosteret skulde modtage sin ernæring gennem placenta!

Nogle af de første *forsøg med næringsstoffer* gjorde *Cohnstein* og *Zuntz* i denne periode. Paa drægtige dyr viste de, at naar man

indgiver moderen glukose i store mængder, stiger koncentrationen af dette stof i fosterets blod.

De nævnte arbejder havde væsentlig gaaet ud paa at konstatere, *hvilke* stoffer, der gik over i fosteret, mens *overgangens mekanisme* traadte mere i baggrunden, men den almindelige opfattelse var dog nærmest mekanistisk, saa at de enkelte forfattere, der udtaler sig for en aktiv cellevirksomhed (*Werth, Preyer*), maa betragtes som forløbere for *Isidro Hofbauer,* der med sine „Grundzüge einer Biologie der menschlichen Placenta" i 1905 indledede en vitalistisk epoke, hvis paavirkninger kan spores endnu i mange af de nyeste arbejder over placentas biologi. *Hofbauer* optog *Harveys* tanke om placenta som et „fordøjelsesorgan" og underbyggede i sit interessante og fantasirige værk sine anskuelser ved kemiske og histologiske undersøgelser. Fra grupperingen af fedt- og jærnpartikler i syncytiet og af tilstedeværelsen af albumoser i placenta sluttede Hofbauer, at fedtstoffer, jærn og æggehvidestoffer resorberedes ved aktiv cellevirsomhed, og at villi chorii altsaa maatte have en funktion ganske analog med funktionen af villi intestinales, saaledes dog, at enzymproduktionen, der for tarmkanalens vedkommende for en stor del er henlagt til de attacherede kirtler, i placenta besørges af selve epithelet, hvorfra enzymerne diffunderer ud i moderens blod, eller maaske ved overfladevirkning paavirker dettes stoffer, saa at de kan resorberes af epithelet, der atter forandrer de optagne stoffer, tilpasser dem efter fosterorganismens behov. Siden *Hofbauers* bog fremkom, er der paavist mange fermenter i placenta, baade æggehvidespaltende, kulhydratspaltende og fedtspaltende fermenter, men hvorvidt de optræder som fordøjelsesfermenter eller de simpelthen tjener placentas eget stofskifte er ikke afgjort.

I *Hofbauers* aand er ogsaa *Kehrer's* meget citerede store oversigt fra 1907. Han opstiller en stor tabel over alle de stoffer, hvis overgang fra m. til f. er undersøgt, og hævder paa grundlag heraf, at for en del, særlig blodfremmede stoffers vedkommende, er overgangen afhængig af stoffets diffusionsevne, men at iøvrigt: „drängt alles dazu, in der Plazenta nicht nur physikalische Vorgänge — — — zu sehen, sondern vor allem eine vitale Tätigkeit im Sinne der alten, schon von *Werth* und *Preyer* für die Plazenta vertretenen Heidenhain'schen Lehre, nach der die Zellentätigkeit den Stoffaustausch der Gewebe modifizirt, anzunehmen. Dadurch werden die vom Mutter-

blut zugeführten Nahrungsstoffe in elektiver Weise durchgelassen und in komplizierter Weise verändert. Oder, teleologisch betrachtet, der Fötus nimmt durch seine Chorionzotten so viel Salze, Eiweiskörper, Fette, Eisen, Kohlehydrate und Wasser von der Mutter auf, wie er zu seinen Gedeihen gebraucht, ähnlich wie die Wasserpflanze, die gewissen Eisenverbindungen oder z. B. Jodkali nicht proportional der im Wasser vorhandenen Menge, sondern ganz nach Bedarf dem Wasser entnimmt. Das ist eine Ausführung der alten Vermutung von *Harvey* und *Mayow,* dass die Plazenta nicht nur ein pulmo uterinus sei, sondern zugleich die Funktionen des Magendarmkanals vertrete".

Omtrent samtidig med Kehrer offentliggør *Nicloux* en klar og nøgtern sammenstilling af de til da fremkomne arbejder over stoffers overgang til fosteret. Nicloux deler stofferne i de vandopløselige, diffusible, der gaar igennem, og de uopløselige eller kolloidt opløselige stoffer, der ikke gaar igennem. I sine udtalelser om villusepithelets vitale virksomhed er *Nicloux* meget forsigtig: han betragter dialyse som hovedfænomenet ved stoffernes gennemgang gennem placenta, men anser det dog for meget sandsynligt, at der hertil føjer sig „yderligere, meget komplicerede fænomener".

De sidste 15 aars undersøgelser bestaar for størstedelen i *sammenlignende analyser af moderens blod og fosterets blod (navlesnorsblodet)* i fødselsøjeblikket, en metode, som amerikaneren *Slemons* indførte bl. a. ud fra den betragtning, at dyreforsøg over placentas funktion overfor næringsstofferne vilde være meget vanskeligt gennemførlige. Den stærke udvikling af de moderne metoder til blodanalyse har befordret disse undersøgelser, som har givet værdifulde oplysninger om koncentrationen af de forskellige stoffer i de to blodbaner. De ræsonnementer, som *Slemons* lagde til grund for bedømmelsen af de fundne resultater, var følgende: 1) Findes et stofs koncentration højest i moderens blod (f. eks. glukose), men er der dog en vis parallelisme til stede, saa at høje værdier hos moderen ledsages af relativt høje værdier hos fosteret, er der intet i vejen for at antage, at dette stof passerer over i fosteret ved en simpel diffusionsproces. 2) Er koncentrationerne ens (f. eks. urinstof) tages det ogsaa som udtryk for, at placentarepithelet er frit passabelt for det paagældende stof, idet der er opstaaet diffusionsligevægt mellem stoffet paa membranens to sider. 3) Er koncentrationen højest hos fosteret (aminosyrer), kan man ikke forklare overgangen til dette som en

diffusion, men maa formode, at et andet princip gør sig gældende, eventuelt en sekretorisk aktivitet i villusepithelet. 4) Findes der tilsyneladende slet intet lovmæssigt forhold mellem de to kredsløbs koncentrationer (fedt), tyder det paa, at dette stof ikke kan gaa igennem skillevæggen.

Takket være *Slemons*[1] og hans skole, og i Tyskland særlig *Hellmuth* og *v. Oettingen*, raader man nu over undersøgelser vedrørende mængden af forskellige salte, glukose, urinstof, urinsyre, kreatin, kreatinin, aminosyrer, proteinstoffer, lipoider og mælkesyre. De fleste af disse arbejder vil senere blive omtalt. Om fortolkningen af de fundne resultater er der stor uenighed: *Slemons*[2] og hans medarbejdere mener paa basis af deres undersøgelser at kunne fastslaa, at „during the latter part of pregnancy, at least, the placental partition is passive, and behaves like a semipermeabel membrane, the facts at hand in other words support the mecanistic hypothesis of placental function". Skønt *Oettingen* og *Hellmuth*[1] ikke kommer til væsentlig afvigende experimentelle resultater, er deres konklusioner dog helt andre, idet de antager, at der i placenta sker „höchst verwickelten Prozessen, bei denen durch das Chorionepithel eine specifische, physiologisch-chemische Arbeitsleistung im Sinne des vitalistischen Prinzips, stattfindet".

Grunden til, at anskuelserne om et saa stort og for svangerskabets fysiologi vigtigt problem som det her omhandlede kan divergere saa stærkt, maa søges i, at slutningerne for en del drages paa et altfor spinkelt grundlag, nemlig det grundlag, der udgøres af en sammenligning mellem moderens og fosterets koncentrationer i eet eneste øjeblik, fødselsøjeblikket, som endda er et tidspunkt, hvor den ene af de to befinder sig i en unormal tilstand — fødslen. Man forsøger saa at sige at studere en *bevægelse* ved at optage den i et øjebliksfotografi, mens den ideelle fordring vilde være, at man skulde optage en „film" af bevægelsen, d. v. s. en *serie* analyser i moderens blod og samtidig en *serie* analyser i fosterets blod, udgørende to koncentrationskurver, hvis afhængighed af hinanden man saa kunde iagttage, eventuelt ogsaa efter vilkaarlig forandring af koncentrationen i det ene eller det andet kredsløb. Ved saadanne forsøg vilde man kunne undersøge: 1) om de forskellige stoffer overhovedet gaar over i fosteret, 2) med hvilken hastighed en eventuel overgang finder sted, 3) om stoffets vandring fra det ene kredsløb til det andet kan for-

klares som en diffusion, eller 4) om koncentrationernes indbyrdes forhold er saaledes, at man maa antage en særlig „vital" virksomhed i epithelet.

Experimenter som de omtalte vilde være uigennemførlige hos mennesket, men i dyreforsøg er de, i al fald delvis, lykkedes ved anvendelse af en særlig teknik. *Meddelelsen af disse forsøg udgør grundlaget for nærværende afhandling.*

Afgrænsningen af dette arbejde er givet dels af den anvendte *teknik,* dels af de *stoffer,* hvis overgang til fosteret er undersøgt og endelig af det *tidspunkt* i graviditeten, hvor forsøgene er gjort. *Tekniken* skal beskrives senere. De valgte *stoffer* er glukose og hertil sluttende sig nogle andre kulhydrater: saccharose, lactose, arabinose og xylose. Aminosyrerne glykokol, alanin, asparaginsyre og glutaminsyre. Endvidere er som repræsentant for de kvælstofholdige udskillelsesprodukter undersøgt urinstof og af salte natriumklorid. Blandt disse stoffer finder man nogle af de vigtigste nærings- og affaldsstoffer i blodet — at arbejde med alle de forekommende stoffer vilde være uoverkommeligt for en enkelt undersøger i en overskuelig tid, og man har saaledes her bl. a. afstaaet fra at behandle spørgsmaalene om overgangen af fedt, jærn, fosfor og kalk.

Det *tidspunkt,* jeg har valgt at undersøge, er *svangerskabets slutning,* en ting der bør fremhæves, da de af forsøgene dragne konklusioner kun kommer til at gælde for dette tidsrum, idet det, naar placentas anatomiske forandringer i løbet af svangerskabet tages i betragtning, meget vel kunde tænkes, at der i graviditetens første halvdel gjaldt andre love for stoffernes overgang end ved slutningen.

OM PLACENTAS ANATOMI

Det er ikke meningen paa dette sted at give en omfattende og detailleret redegørelse for placentas anatomi, saa meget mindre som denne fremgaar af haandbøgerne, her skal blot mindes om forskellige forhold, som kan have betydning ved studiet af stoffernes overgang til fosteret[1]).

Efter *Strahl* inddeles de forskellige dyrearters placentae i *placentae verae,* hvor placenta foetalis aflukker de materne blodfyldte hulrum, saa at disse aabnes ved placentas løsning, og *semiplacentae,* som kendetegnes ved, at moderens blod findes i rum, aflukkede af epithel, der hører til det mødrene væv. Disse rum aabnes ikke ved løsningen af placenta.

Det princip, som *Grosser* lægger til grund for sin inddeling, er karakteren af den væg, som skiller moderens fra fosterets blod. Den phylogenetisk laveste form er *placenta epitheliochorialis,* der findes hos svinet. Her grænser uterusepithel til chorionepithel, og stofferne maa derfor paa deres vej fra moder til foster passere 1) det materne karendothel, 2) det materne bindevæv, 3) uterusepithelet, 4) chorionepithelet, 5) bindevævet i villi chorii, 6) det foetale karendothel. Den næste form er placenta *syndesmochorialis* (drøvtyggerne), hvor chorionepithelet grænser op til bindevævet i uterus, og „membranen" bestaar af 1) endothel, 2) bindevæv, 3) chorionepithel, 4) bindevæv, 5) endothel. Hos rovdyrene finder vi en placenta *endotheliochorialis,* idet moderens karendothel grænser direkte op til chorionepithelet. Det næste trin dannes af den placenta, som findes hos gnaverne, hos aberne og hos mennesket. Af ydre form er den discoidal, det mød-

[1]) Fremstillingen støtter sig til: *Støhr, Ph.:* Lehrbuch der Histologie, 16 Auflage, Jena 1915, S. 371. *Grosser, O.:* Med. Klinik Hft. 1, S. 1, 1928. *Halban-Seitz:* Biologie u. Pathologie des Weibes Bd. 6 Pg. 132, 1925. *Schickelé, G.:* Gyn. et Obst. XII, 1, 1925. *Mayer, A.:* Arch. f. Gyn. 137, 1, 1929.

rene karendothel er faldet bort, saa at den skillende membran kun bestaar af 1) chorionepithel, 2) villusbindevæv, og 3) foetalt karendothel. Vi har saa her en placenta *vera, haemochorialis, discoidalis.* Disse placentae kan efter *Strahl* inddeles i pl. olliformis (krukkeplacentae, mennesket), hvor villi chorii og chorialmembranen lukker de intervilløse hulrum som laaget paa en krukke, og placentae labyrinthicae (gnaverne), hvor moderens blod cirkulerer i snævre, labyrintagtige hulrum.

I tredje svangerskabsmaaned er menneskets placenta fuldt udviklet, opstaaet ved intim sammensmeltning af en placenta materna, decidua serotina, og en placenta foetalis, chorion frondosum, og bestaar da af en tyk bindevævsplade, membrana chorii, hvori navlekarrenes forgreninger fordeler sig fra navlesnorens insertionssted og derefter sender vide kapillærslynger ud i de talrige, stærkt forgrenede villi chorii, fine epithelklædte bindevævstrævler, der dels flotterer frit i de intervilløse rum, der altsaa begrænses af villi, membrana chorii og decidua serotina, dels fæster sig som „hefterødder" til decidua og de deciduale bindevævssepta, som skiller villi chorii i større grupper, cotyledoner.

I tredje maaned finder vi villi bestaaende for de tykkere stammers vedkommende af fibrillært bindevæv, mens de fine forgreninger bestaar af et løst, stormasket, myxømatøst væv, indeholdende lange fligede bindevævsceller. I bindevævets masker findes jærnholdige pigmentkorn. Epithelet, som beklæder villi og mellem disse membrana chorii, bestaar af to lag: yderst mod moderens blod et *syncytium,* en sammenhængende protoplasmamasse med et lag af kromatinrige kærner med veludviklede mitochondrier, indeholdende fedtkorn og med en børstebesætning ud imod overfladen. Inden for syncytiet finder vi de *Langhansske celler,* et enkelt, sammenhængende lag af lyse kubiske celler, der er velafgrænsede fra hinanden.

Den her skildrede bygning af placenta holder sig imidlertid ikke uforandret gennem hele graviditeten, allerede ved dennes midte er der sket væsentlige forandringer: bindevævet er ikke mere saa vidmasket, bliver mere fibrillært, syncytiet er mindre regelmæssigt, paa nogle steder hober kærnerne og protoplasmaet sig sammen i klumper, paa andre steder fortyndes protoplasmalaget stærkt. Det Langhansske cellelag aftager i tykkelse og kommer stedvis til at mangle. Fra sjette maaned svinder det yderligere, saa at villi chorii i svangerskabets sidste 3 maaneder fuldstændig mangler beklædningen med disse celler, der nu kun findes i smaa spredte grupper, særlig under membrana

chorii, i nærheden af de steder i placenta, hvor der findes koaguleret blod, samt paa „hefterødderne". Syncytiet forandrer sig ogsaa stærkt i svangerskabets sidste halvdel, granula og børstesøm forsvinder og protoplasmalagets tykkelse aftager til et minimum, samtidig med at der hist og her, først paa hefterødderne og chorialmembranen, senere ogsaa paa de frit flotterende villi dannes hyalin eller „hyalint fibrin", der sandsynligvis dels stammer fra blodet, dels opstaar ved forandring af villusepithelet, og som dels erstatter syncytiet, dels paa nogle steder lejrer sig udenpaa dette. De foetale kapillærer indtager et stadig større tværsnit af den enkelte villus, hvis bindevæv aftager i mængde, saa at moderens og fosterets blod paa mange steder praktisk talt kun er adskilt af den tynde syncytialmembran og det foetale kapillærendothel. Til reduktionen af den membran, der skiller moder og foster kommer yderligere i slutningen af svangerskabet en del forandringer: blødninger og nekroser, med dannelse af røde og hvide infarkter, forkalkninger, saavel i det materne som i det foetale afsnit af placenta, alt processer, der sammenholdt med epithelets omdannelse, forandringerne af villi og af karrene, viser os placenta ved svangerskabets slutning som *et organ i regression.*

Arealet af villi chorii ved fødslen er maalt af *Dodds* 1922, som først bestemte placentas volumen, derpaa udskar et præparat af kendt tykkelse og fladeudstrækning og forstørrede det ved et mikroprojektionsapparat. Paa forstørrelsen maaltes omfanget af de paa snittet trufne villi og under hensyn til forstørrelsen og præparatets tykkelse beregnedes overfladen af villi i det undersøgte snit. Heraf villusoverfladen pr. rumenhed og i placentas samlede volumen.

Rech, 1924, isolerede og talte ved en særlig teknik syncytiets kærner i et stykke placenta af bekendt vægt og beregnede deraf placentas totale kærnetal, derpaa bestemtes epithelets kærnetal pr. fladeenhed med objektmikrometer og snit af bestemt tykkelse og endelig udregnedes af de fundne tal hele placentas overflade.

De to metoders resultater stemte smukt overens, idet *Dodds* fandt en overflade paa 6,5 m^2 og *Rech* 6,4 m^2, altsaa et meget betydeligt areal, til sammenligning med hvilket kan anføres tarmens overflade, som beregnes til ca. 5 m^2.

Med henblik paa de i denne bog meddelte kaninforsøg er det af særlig interesse, at kaninens placenta er af samme slags som menneskets, discoidal og haemochorial. Forskellen ligger som nævnt i formen af de intervilløse rum, der hos kaninen er snævrere, labyrintagtige.

DEN ANVENDTE TEKNIK

Idealet af en undersøgelsesmetode vilde man opnaa, hvis man kunde skaffe sig et drægtigt foster, hvoraf man kunde tage en lang serie blodprøver samtidig med prøver fra moderen, og paa denne maade studere de svingninger i koncentrationen, som stofferne i de 2 slags blod er underkastet og særlig disse svingningers afhængighed af hinanden, dels naar moderen optog føde paa normal maade, dels efter at man vilkaarligt havde forhøjet koncentrationen af stofferne i fosterets eller moderens blod. En saadan undersøgelse er ikke teknisk mulig. Forbilledet for den her anvendte metode var oprindelig den fremgangsmaade, som *Bohr* benyttede i sine forsøg over pattedyrfosterets respiratoriske stofskifte: et drægtigt marsvin bedøves med æthylurethan, der indlægges trachealkanyle, og ved hjælp af en Paquelin's brænder gøres ublodig laparotomi. Dyret anbringes i fysiologisk saltopløsning paa 39^0 med abdomen dykkende ned i vædsken. Idet uterus trækkes lidt frem, ser man efter, hvilke steder i dens væg der er uden placentartilhæftning, og her aabnes organet med Paquelin, idet en fold af uterus trækkes lige op over vandskorpen. Embryo falder ud i badet, laparotomisaaret lukkes for størstedelen med klemmepincetter, og det respiratoriske stofskifte hos moderen alene eller hos moderen + fosteret kan nu maales, eftersom man sætter en blød, fjedrende klemme paa navlesnoren eller atter fjerner den.

Denne teknik er ikke helt velegnet til mine forsøg, dels fordi det er ubekvemt at have fosteret liggende i vand, naar man skal tage blod fra det, dels fordi det viser sig ikke at være muligt, naar man anvender kaniner eller marsvin, at tage flere blodprøver, endsige en serie fra samme foster. Som regel har det været nødvendigt at ofre et helt foster, ja enkelte gange to, for at faa blod nok til en

analyse — der bliver altsaa ikke tale om en serie analyser fra eet foster, men en serie analyser, hvor hver analyse indbefatter et foster.

Den fremgangsmaade, jeg er blevet staaende ved, er følgende: som forsøgsdyr vælges kaninen, der egner sig særlig godt til disse forsøg, fordi 1) dens placenta som ovenfor omtalt er af samme type som menneskets, 2) kaninen har som regel talrige fostre, saa at man ved successiv udtagelse af disse og analyse af deres blod kan skaffe sig den ønskede koncentrationskurve, 3) kaninerne parrer sig livligt og drægtigheden varer kun en maaned, saa det er nogenlunde let at skaffe sig højdrægtige kaniner, — nogenlunde let, for ikke saa sjældent mislykkedes det. I regelen lod man en hun bedække nogle gange i løbet af 2—3 dage og anvendte saa kaninen ca. 28 dage efter bedækningen. Men af og til mislykkedes befrugtningen eller kaninen aborterede, og til andre tider viste det sig, at hunnen var drægtig i forvejen, saa at fødslen indtraf tidligere end ventet. Hvis man i laboratoriets kaninbestand fandt en kanin, som uforvarende var blevet gravid, anvendte man selvfølgelig den, skønt bedækningsdatoen var ubekendt. Slutningen af graviditeten bestemtes da dels ved palpation af ungerne, der naar de er fuldbaarne er 9—10—11 cm lange, noget vekslende efter kaninens størrelse og antallet af unger, dels ved iagttagelse af det tidspunkt, hvor moderen kort før fødslen „samler til rede", d. v. s. gaar med halm i munden eller plukker ulden af sig. Kaninen vejes og bedøves ved subcutan injektion af æthylurethan, 2 gr pr. kg kanin, opløst i lidt vand.

Dyret spændes derefter ud paa ryggen paa et opvarmet bord, og man blotlægger arteria carotis og vena jugularis og forsyner dem med kanyler, henholdsvis til blodprøvetagning og til injektion af det stof, man vil undersøge. I nogle tilfælde har man benyttet ørevenerne, naar disse var særlig veludviklede og naar man, f. eks. til sukkeranalysen, ikke behøvede ret meget blod, men i det lange løb er det dog sikrere og bekvemmere at arbejde med de store kar. Man gør nu laparotomi, nøjagtig i midtlinien for ikke at faa blødning ved at skære i mælkekirtler og muskler. Kaninen har en uterus duplex med 2 horn, der cranialt gaar over i tubae og caudalt hver for sig udmunder i vagina uden inddeling i et særligt corpus og en cervix. De gravide horn er indtil 20—25 cm lange, ligger ofte som store slynger, og karrene gaar paa tværs af uteri længdeaxe. Inden i hornene ligger fostrene i en længere eller kortere række. Man opsøger den craniale ende af et horn saa hurtigt og under saa lidt

manipulation som muligt, for ikke at fremkalde véer, river med en spids pincet paa langs af karrene en lille revne i uterusmuskulaturen, extraherer et foetus, sætter en Péan tværs over uterus ovenover det næste foetus, saa at det ikke under eventuelle uteruskontraktioner kan glide op og dets placenta derved løsnes, og lukker nu provisorisk bugsaaret med Péan'er. Man forvisser sig om, at fosteret er levende, (bevægelser af krop og extremiteter, respiration, evt. skrig, hjerteaktion), tørrer omhyggeligt fostervandet af, gør med saks decapitation og opsamler det blod, der strømmer ud af halskarrene (i regelen $1\frac{1}{2}$—2 cm^3) i dværgreagensglas med lidt citrat eller fluorid i bunden. Samtidig eller omtrent samtidig med fosterets udtagelse tages blodprøve fra moderen og tidspunkterne noteres. Derpaa injiceres det stof, man vil undersøge[1]) i ørevenen eller vena jugularis, enten med sprøjte eller, hvis det drejer sig om et tungere opløseligt stof, der kræver en større væskemængde, ved hjælp af en burette, der sættes i forbindelse med jugulariskanylen ved en gummislange med klemmeskrue til regulation af indstrømningshastigheden. Begyndelses- og slutningstidspunktet for indløbet noteres. Straks efter at vædsken er løbet ind, tages atter blodprøve fra moderen, og nu tages fremdeles med passende tidsintervaller moder- og fosterblodprøver saa længe forsøget varer, analyserne foretages og resultaterne opstilles i kurveform, en kurve for moderens koncentrationer og en for fosterets. Naar forsøget er forbi, dræbes kaninen ved nakkestik.

I mange tilfælde lykkes forsøget, men ikke sjældent kommer der ubehagelige komplikationer, saaledes kan det ske, at uterus begynder at kontrahere sig og enten sender fostrene ud per vias naturales eller bevirker disses død ved at placenta løsner sig. I andre tilfælde er det hændt, at et eller flere fostre er døde under forsøget af ukendt aarsag. Jo længere forsøget varer, des større risiko er der for disse ubehageligheder, hvorfor man i almindelighed ikke har udstrakt forsøgene længere end til 3 timer efter injektionen. Undertiden opdager man trods al beregning, at fostrene er for smaa til at faa tilstrækkeligt blod af, man har da nogle gange klaret sig ved at udtage fostrene to og to.

Som kuriosum skal meddeles en enestaaende overraskelse, der beredtes mig af en kanin, bedækket 4 uger før forsøget, tilsyneladende højdrægtig, med mælk i mammae og et stort udspilet abdomen,

---

[1]) Injektionsdosis er bestemt ved forforsøg paa en ikke drægtig kanin.

hvori utydeligt følte talrige store „fostre". Da man gjorde laparotomi fandtes imidlertid uterushornene ganske smaa, slappe og tomme, og „fostrene" viste sig at være en kæmpemæssig, puklet hypernefromlignende nyretumor, der udfyldte hele underlivet.

En betingelse for, at man kan bruge flere fostre til optegnelse af een kurve er, at fostrenes koncentrationer af de paagældende stoffer i et givet øjeblik er ens eller omtrent ens, hvilket har vist sig at være tilfældet, naar man umiddelbart efter hinanden har analyseret to kaninfostres blod, og hvad iøvrigt fremgaar af det faktum, at de successivt bestemte fosterværdier altid lader sig indordne paa en nogenlunde regelmæssig kurve. Det kan ogsaa anføres, at de hist og her i literaturen forekommende meddelelser om bestemmelse af sukker, urinstof etc. hos tvillinger (*Slemons & Morriss, Morriss, Helmuth*[5]) viser ens værdier.

Ved den beskrevne fremgangsmaade undersøger man *en levende placenta, in situ, med normalt kredsløb saavel paa den mødrene som paa den foetale side, i et længere tidsrum og opnaar resultater, som ikke er for vanskelige at fortolke.*

Metoden frembyder derfor utvivlsomt visse fordele overfor de andre undersøgelsesmetoder: 1) *Gennemstrømningsforsøgene* (*Liepmann, v. Oettingen,*[1] *Küstner*) der altid, selv ved den mest fuldkomne teknik, vil være behæftet med den ulempe, at det er en udtaget, om ikke død saa dog døende placenta, man arbejder med, og det kan ikke undgaas, at man her fjerner sig stærkt fra de fysiologiske forhold. 2) *De histochemiske fund,* der oftest kan gøres til genstand for meget forskellig tydning f. eks. de *Hofbauer*'ske fedtkorn i epithelet, der af *Hofbauer* selv anses for gennemvandrende fedt, af *Ballerini*[1] derimod, der ogsaa har gjort indgaaende histochemiske undersøgelser over dette emne, betragtes som cellernes eget „hvilende" fedt dannet i disse som udtryk for en fysiologisk steatose. 3) *Dyrkning af placentarvæv in vitro (Guggisberg, Friedheim),* som med hensyn til oplysninger om placentas funktion endnu ikke har givet resultater. 4) *Sammenligning af moderens blod og fosterets blod* i fødselsøjeblikket, en metode, hvis mangler tidligere er berørt. 5) Den blot *kvalitative paavisning* af stoffer, der er gaaet over i det nyfødte barns blod eller urin. 6) De *tidligere injektionsforsøg* paa dyr med udtagelse af fostre og som regel kun kvalitativ paavisning af det injicerede stof eller een kvantitativ bestemmelse paa et enkelt udtaget foster.

Ved gennemgang af literaturen om proteiners overgang til fosteret har jeg senere fundet et arbejde af *Wertheimer & Delezenne* fra 1895, hvori meddeles 2 hundeforsøg med omtrent samme fremgangsmaade som den her beskrevne. *W. & D.* vil undersøge, om de antikoagulerende stoffer hirudin og Witte-pepton gaar over i fosteret. Af en drægtig hunds arteria femoralis tages blod og koagulationstiden bestemmes. Injektion af hirudin eller Witte-pepton i vena femoralis. Udtagelse og decapitation af et foster, bestemmelse af koagulationstiden og fremdeles blodprøvetagning fra moderen og udtagelse af et foster ialt 5 gange i løbet af 1½ time. Det viste sig, at de injicerede stoffer ophævede koagulationsevnen i moderens blod, mens fosterets koagulationstid var uforandret, hvoraf forff. slutter, at enten gaar de nævnte stoffer ikke gennem placenta, eller ogsaa saa langsomt, at de ikke faar nogen virkning paa blodet hos foetus.

GLUKOSE

1. Tidligere undersøgelser.

Glukosens forhold er først undersøgt 1888 af *Cohnstein & Zuntz.* Et drægtigt marsvin narkotiseres med æther, morfin eller chloralhydrat. En halsvene præpareres til injektion og en ørevene blotlægges og punkteres. Efter at man har taget blodprøve hos m. til sukkerbestemmelse, gøres saa hurtigt som muligt, et par minutter efter, laparotomi og excision af et f., hvis blod opsamles til undersøgelse. Efter provisorisk lukning af bugsaaret injiceres sukkeropløsning i halsvenen, derefter tages atter blodprøve hos f. og m. Tallene laa saaledes: der injiceredes paa 3 marsvin af vægt 700, 800 og 900 gr. 16 cm^3 26 % druesukker, 9 cm^3 45 % og 6,4 cm^3 45 %, henholdsvis i løbet af 11 og 17 og 3½ minut, hvorefter blodsukkeret hos moderen var 10, 15 og 7 $^0/_{00}$, hos fosteret 10, 7 og 4 $^0/_{00}$. *Cohnstein og Zuntz* slutter af disse forsøg, at glukosen gaar over i f. ved en diffusion og mener, at den hertil nødvendige koncentrationsforskel normalt opretholdes ved, at f.'s væv stadig optager sukker fra blodet.

Af andre dyreforsøg er det kun lykkedes at finde et af *Morriss,* der henimod fødslen i æthernarkose aabnede abdomen paa en gravid hund og bestemte blodsukkeret hos m. til 0,139, hos f. 0,123.

Undersøgelser paa mennesker skorter det derimod ikke paa. Der er gjort blodsukkerbestemmelser, dels med, dels uden sukkerbelastning, i graviditeten, under fødslen, i puerperiet og endelig hos fosteret lige efter dets fødsel (*Merletti, Ballerini*[2], *Rowley, Morriss, Olow*[1], *Hellmuth*[2], *Naeslund, Dahl o. a.*). Alle disse undersøgelser bekræfter og supplerer hinanden i det væsentlige:

I *graviditeten* holder blodsukkeret sig normalt eller er tilbøjeligt til henimod slutningen at gaa ned paa let subnormale værdier (*Hellmuth*[2]*).*

Under fødslens forløb finder vi i udvidningsperioden normale eller let forhøjede værdier, i uddrivningsperioden forhøjede værdier i reglen kulminerende i fødselsøjeblikket eller kort efter dette. I nogle tilfælde er denne blodsukkerstigning betydelig, *Hellmuth*[2] har fundet tal helt op til 228 mg %, i andre tilfælde er den moderat eller ringe, kun undtagelsesvis kan den helt mangle.

Hovedaarsagen til fødselshyperglykæmien synes at være presseveerne (*Morriss*), men det kan ogsaa spille en rolle, hvis der er anvendt anæsthesi med æther eller chloroform. Iøvrigt er de nøjere aarsagsforhold endnu ikke klarlagt. *Dahl* mener, at hyperglykæmien udløses ved en reflex fra uterus og vagina gennem det fysiske og psykiske traume, saa at der via centralnervesystemet fremkaldes en glykogenolyse i leveren, analogt med forholdene ved traumer, kirurgiske indgreb etc., *Morriss* anser det vilkaarlige muskelarbejde for det vigtigste moment og anfører i denne forbindelse den interessante iagttagelse, at eklampsisme ikke giver blodsukkerforhøjelse, hvorimod det eklamptiske anfald ledsages af hyperglykæmi, muligvis paa grund af muskelkontraktionerne.

I *puerperiet* konstaterer *Rowley* en hyperglykæmi, *Morriss* normale tal, og *Olow*[1] har paavist, at blodsukkeret her er overordentlig labilt, med stærke uregelmæssige variationer.

Det *nyfødte barns* blodsukker er umiddelbart efter fødslen næsten altid lavere end moderens, (*Merletti, Morriss, Hellmuth*[2] o. m. a.), hvad enten det maales i blod fra navlesnoren, navlearterierne eller fra barnets kapillærer.

Den parallelisme mellem m.'s og f.'s blodsukker, som *Cohnstein og Zuntz* viste hos marsvinet, er senere ogsaa paavist hos mennesket vistnok først i 1904 af *Merletti,* som ved indgift af 100—170 gr sukker til fødende fik m.'s blodsukker til at stige til i gennemsnit 385 mg%, og denne stigning ledsagedes hos f. af en stigning til 168 mg % ved fødslen. *Morriss, Helmuth* o. a. har fundet, at selv om man ikke gør sukkerbelastning, er denne parallelisme tydelig, men dog langt fra regelmæssig eller fuldstændig, *Helmuth*[2] f. eks. har i sit materiale differenser i sukkerkoncentrationen mellem m. og f., der svinger fra 9 til 84 mg%.

De seneste arbejder om glukosens overgang, af *Naeslund og Paulli Dahl,* vil blive refereret i kapitlet om undersøgelser paa menneskemateriale, derimod maa *glykogenspørgsmaalet* berøres paa dette sted.

At fosterets forsyning med sukker skulde bero paa en særlig funktion af syncytiet, resp. de Langhans'ske celler, har man ment at finde støtte for i det faktum, at der i placenta findes glykogen, først paavist hos kaninen af *Claude Bernard*. *Hofbauer* mener saaledes, at placenta er i stand til at aflejre den fra m. tilførte glukose som glykogen, for derpaa, naar f. faar brug for det, atter ved glykogenolytiske fermenter at omdanne glykogenet til glukose og sende det over i f. Med andre ord, placenta skulde tjene som kulhydratdepot for fosteret.

Liepmann foretog i 1905 nogle gennemledningsforsøg paa den udtagne placenta med en glukoseopløsning af kendt styrke. Det viste sig, at en del af glukosen „forsvandt" under gennemledningen, men ikke „forsvandt", hvis man før forsøget havde opvarmet placenta til 75°, hvoraf *Liepmann* sluttede, at placenta var i stand til at nedbryde sukker ved hjælp af enzymer. *v. Oettingen*[1] tænkte sig muligheden af, at det omtalte sukkertab skyldtes glykogendannelse. Han brugte til gennemledning koblod fortyndet med Ringer's vædske med et bestemt glukoseindhold. 18—33 % af sukkeret forsvandt, et svind som ogsaa skete efter, at man havde lammet enzymerne med cyankalium. Derimod blev placenta noget ødematøs ved gennemledningen, og i ødemvædsken genfandtes en del af sukkeret. Denne evne til at danne ødem mister placenta ved opvarmning til 75°. Det viste sig, at der ikke dannedes glykogen af sukkeret. *Dellepiane* har gjort lignende forsøg, tilskriver placenta nogen glykogendannende evne, og mener, at placenta spiller en aktiv rolle ved fosterets forsyning med kulhydrater.

Forskellige forhold taler imidlertid imod, at placenta skulde spille en større rolle som kulhydratdepot for fosteret. *Clogne* har undersøgt placentas og fosterleverens glykogenindhold gennem svangerskabet og har fundet, at placenta i 3die maaned har et ringe glykogenindhold, der stadig aftager henimod fødslen, hvor det kun udgør 1/30 af fosterleverens glykogenindhold, og *Runge & Kessler* fandt altid mindre end 0,1 % glykogen i den modne menneskelige placenta, selv i tilfælde af forudgaaende langvarig hyperglykæmi hos moderen. Det er altsaa tydeligvis fosterets lever og ikke placenta, som er kulhydratdepot, i al fald i svangerskabets sidste halvdel. Den parallelisme, man finder i blodsukker hos m. og f., taler ogsaa imod en betydeligere glykogenaflejring, ligesom den ofte gjorte iagttagelse (*Holzbach o. a.*), at diabetikerbørn er særlig fede, ikke tyder paa, at

placenta er i stand til at værge fosteret mod en for rigelig invasion af sukker fra moderen.

Trods alle undersøgelser er der ikke enighed om glukosens overgangsmaade. Amerikanerne, repræsenteret af *Morriss* og *Slemons*, regner med en ren diffusion, *Naeslund* og *Dahl* mener, at placenta danner en barriere for en for stærk indstrømning af glukose i fosteret, og det almindelige tyske standpunkt kan vel siges at finde sit udtryk hos *Dietrich*[1] i *Halban-Seitz:* Biologie und Pathologie des Weibes, 1925: „Wir müssen demnach anscheinend auch für die Aufnahme der Kohlenhydrate auf vitale Prozesse in dem Zottenepithel zurückgreifen", et synspunkt, der ganske tiltrædes af *A. Mayer* i hans indledningsforedrag til den tyske gynækologkongres 1929. De argumenter hvorpaa man støtter antagelsen af en placentar aktivitet er forekomsten af enzymer, forskellen i blodsukkeret hos f. og m. og fundet af glykogen i placenta.

2. Egne undersøgelser.

Til blodsukkerbestemmelse er anvendt *Hagedorn-Jensen's* metode, der er saa almindelig kendt og anset, at yderligere omtale af den paa dette sted er overflødig. Der gjordes overalt dobbeltbestemmelser, hvoraf de angivne glukosetal er middeltallene.

Forsøg I. Injektion af 1,8 gr glukose i 3,7 kgr drægtig kanin.

Kaninen højdrægtig, samler til rede, fostrene alle levende ved udtagelsen, fuldbaarne. Kl. ca. 2 bedøves kaninen ved subcutan injektion af 2 gr æthylurethan pr. kgr. Kanyler indlægges i arteria carotis og vena jugularis. Der tages i dette forsøg blod af fostrene ved at man klipper thorax op og opsamler blodet fra de store overskaarne kar. I de senere forsøg har man anvendt den mere bekvemme fremgangsmaade at dekapitere fostrene og lade blodet fra halskarrene dryppe ned i et dværgreagensglas med lidt fluorid, hvorfra man saa opsuger blodet i pipetten til blodsukkerbestemmelse. Analyserne er gjorte paa totalblod.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	Glukose i mg %
1	M	4,00	270
2	F	4,02	210
	Kl. 4,04—06 injektion af 6 cm^3 30 % glukose		
3	M	4,06	747
4	F	4,07	260
5	M	4,08	633
6	F	4,11	397
7	M	4,12	600
8	M	4,14	603
9	M	7,17	587
10	M	4,25	600
11	M	4,37	677
12	M	4,50	690

Kl. 4,55 dræbtes kaninen ved nakkestik.

Forsøgsresultaterne ses i grafisk fremstilling paa fig. 1.

Begyndelsesværdierne ligger højt baade for m. og f., men dog, ligesom fundet hos mennesker, betydelig højere hos m. end hos f. Betragter vi m's kurve, ser vi svarende til injektionen en voldsom stigning fra 270 til 747 i løbet af 2 minutter, derefter et hurtigt fald

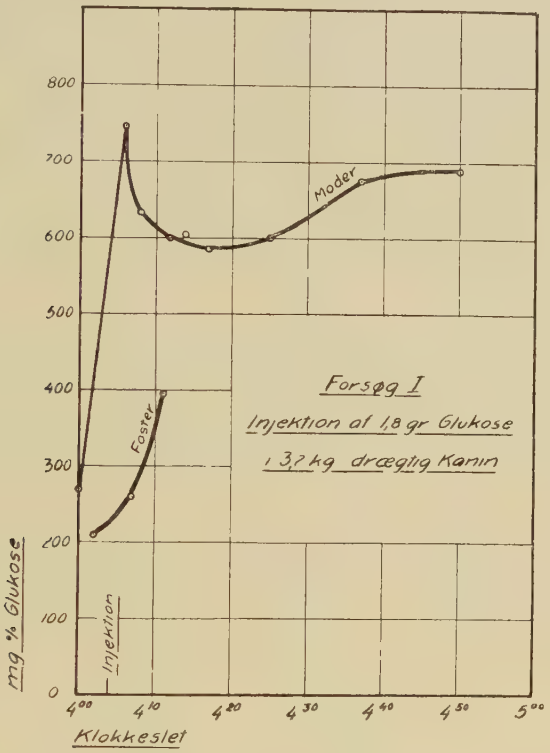

Fig. 1.

til ca. 600, hvorefter tilnærmelsesvis plateaudannelse i ca. 15 min. og saa atter stigning, til 690 mg % ved forsøgets slutning. Da der kun var tre fostre ialt, bliver fosterkurven kort, men vi ser allerede 3 minutter efter at injektionen er begyndt en tydelig stigning, som fortsættes i de næste 4 minutter.

Man forbavses over, at det fald i m's glukosekoncentration, som følger efter den bratte stigning ved injektionen, allerede standser ved 600, for derpaa atter at afløses af en stigning — man tænker sig

muligheden af, at dette kan hænge sammen med de foretagne manipulationers indflydelse paa kaninens blodsukkerregulation og beslutter derfor at foretage et forsøg med bedøvelse, kanyleindlæggelse og laparotomi hos en ikke drægtig kanin, der ikke faar glukoseinjektion og studere virkningen af disse indgreb paa blodsukkerkurven.

Forsøg II. Indlæggelse af kanyler og laparotomi paa ikke drægtig kanin.

Analyse nr.	Kl.	Indgreb	mg % Glukose
1	1,34	Veneblod fra øret	100
	1,37	2 gr æthylurethan pr. kg kanin.	
2	2,02		106
	2,15—30	Arterie- og venekanyle indlægges.	
3	2,30	Arterieblod	174
	2,35	Laparotomi, manipulation af tarmene.	
4	2,39		206
5	2,55		270
	3,00—05	Underbinding og afklipning af 5 cm tyndtarm.	
6	3,10		312
7	3,25		394
8	3,45		400
9	4,00		386
	ca. 4,05	kaninen dør.	

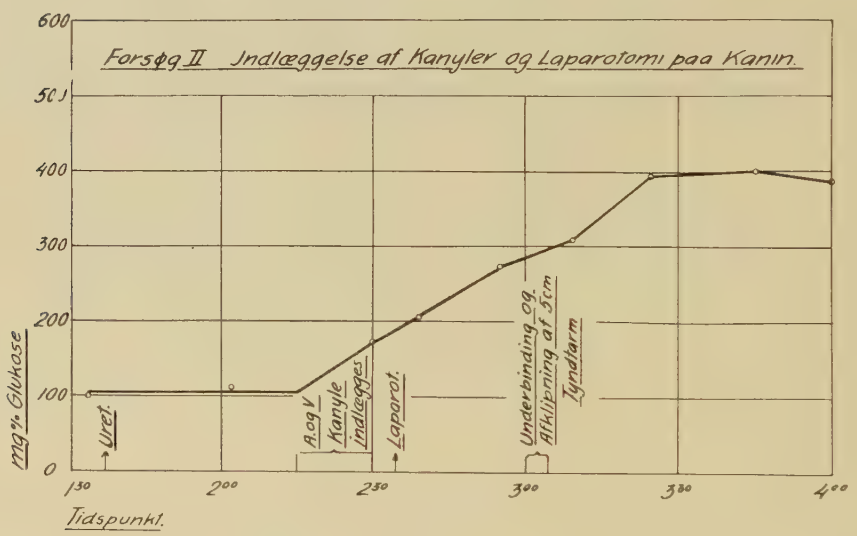

Fig. 2.

Det viser sig altsaa, at urethaninjektionen ikke giver nævneværdig blodsukkerstigning. En saadan fremkaldes imidlertid, saasnart man begynder at operere kaninen, og stigningen er meget betydelig, helt op til 400. Det er muligt, at ogsaa blodprøvetagningen fra arte-

riekanylen ca. 2 cm hver gang, kan give nogen hyperglykæmi — aareladningshyperglykæmi, som kan være medvirkende til at kurven stiger saa stærkt. Vi har altsaa her forklaringen paa den ejendommelige form paa belastningskurven i forrige forsøg, idet de høje begyndelsesværdier hos m. og f. er udtryk for, at operationernes virkning allerede har begyndt at gøre sig gældende. Efter sukkerinjektionen maskeres operationshyperglykæmien under den bratte stigning og det tilsvarende fald, men kommer atter frem paa slutningen af kurven, dog naturligvis i et noget højere niveau end i forsøg II.

Forsøg II bekræftes af forsøg IV, som var tænkt som et belastningsforsøg paa en drægtig kanin, men hvor man som tidligere omtalt overraskedes ved at kaninen ikke var gravid, men havde en stor nyretumor. Der gjordes derfor ingen injektion, men man benyttede lejligheden til endnu engang at iagttage virkningen af narkose og operation.

Forsøg IV. Indlæggelse af kanyler og laparotomi paa ikke-drætig kanin.

Stor, tilsyneladende drægtig kanin, bedækket, stort abdomen, mælk i mammæ. Ved operationen ingen graviditet, men en dobbelt knytnævestor tumor i venstre nyre. Tumor er sæde for stærk vaskularisation, der er blødninger rundt om i vævet, der bestaar af knudrede, gulhvide masser. Man gør mellem kl. 1,30 og kl. 3,00 gentagne gange aabning af abdomen og palpation af abdominalorganerne.

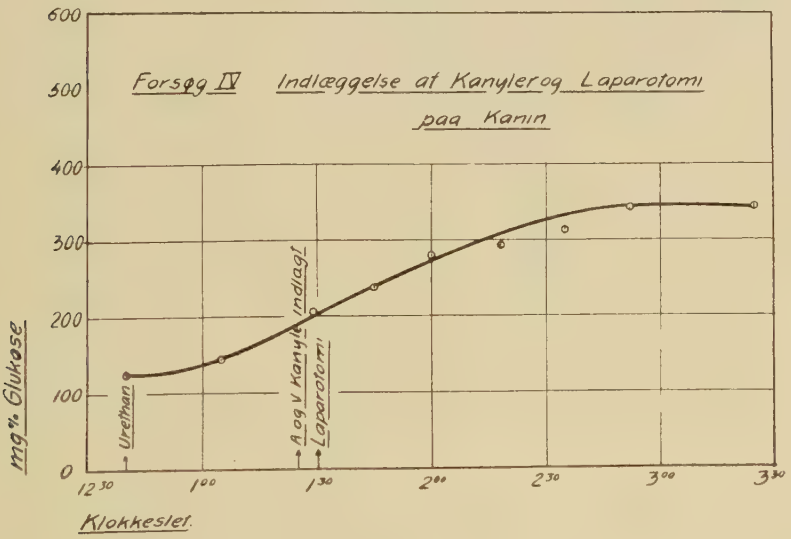

Fig. 3.

Analyse nr.	Kl.	Indgreb	mg % Glukose
1	12,40	Urethan 2 gr pr. kg	122
2	1,05		144
	1,25	Kanyler indlagt	
3	1,29		206
	1,30	Laparotomi	
4	1,45		238
5	2,00		278
6	2,18		390
7	2,35		314
8	2,52		344
9	3,25	Nakkestik	344

I de næste forsøg centrifugeres blodprøverne og man gør analyserne paa plasma i stedet for paa totalblod. *Plass & Matthew* o. a. har vist, at volumenprocenten af de røde blodlegemer ikke er ens hos m. og f., som gennemsnit har de fundet for m. 66,2 % og for f. 53,1 %. Da nu glukosen ikke trænger ind i kaninernes erythrocyter, er det klart, at det er mere korrekt at sammenligne sukkerkoncentrationerne i plasmaet end i totalblodet.

Forsøg III. Injektion af 1,8 gr glukose i en drægtig kanin.

Man har det uheld, at kaninen til trods for narkosen kort efter forsøgets begyndelse giver sig til at føde. Man sætter for at standse fødslen en klemme paa den bløde fødselsvej saa langt nede som muligt, i det haab at man ikke derved kompromitterer uteri blodforsyning. Det lykkes dog ikke helt, idet man finder sidste foster dødt ved udtagelsen. Uterinkontraktionerne standsede derimod ret hurtigt, og der skete ingen løsning af placentae.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	Indgreb	mg % Glukose
1	M	12,34		187
		12,40	Urethan 2 gr pr. kg	
2	M	1,08		167
3	F	1,30		170
4	F	1,32		157
5	M	1,37		273
		1,44—45	Injektion af 6 cm³ 30 % glukose.	
6	M	1,45		>1233
7	F	1,48		143
8	F	1,57		220
9	M	1,59		803
10	M	2,18		750
11	F	2,20		323
12	F	2,25		370
13	M	2,28		853
14	M	2,44		840
15	F	2,45		313 (dødt)
		2,45—3,00	kaninen dør.	

I analyse nr. 6 er angivet værdien >1233, et tal, der faas paa følgende maade: *Hagedorn-Jensens* analyse er indrettet paa analyse af $^1/_{10}$ cm³ blod med reduktionsværdi inclusive blindværdien paa

højst 385 mg % glukose. Ved denne koncentration reduceres nemlig alt det tilsatte kaliumferricyanid. I nævnte analyse har man i forventning om et højt tal kun taget $^3/_{100}$ cm^3 plasma og maa altsaa multiplicere det fundne glukosetal med $^{10}/_3$. Al kaliumferricyanid er opbrugt, vi har saaledes en reduktion paa over 385. Trækkes blindværdien 15 mg % fra og multipliceres med $^{10}/_3$ faas 1233, over hvilken værdi glukosekoncentrationen altsaa maa ligge.

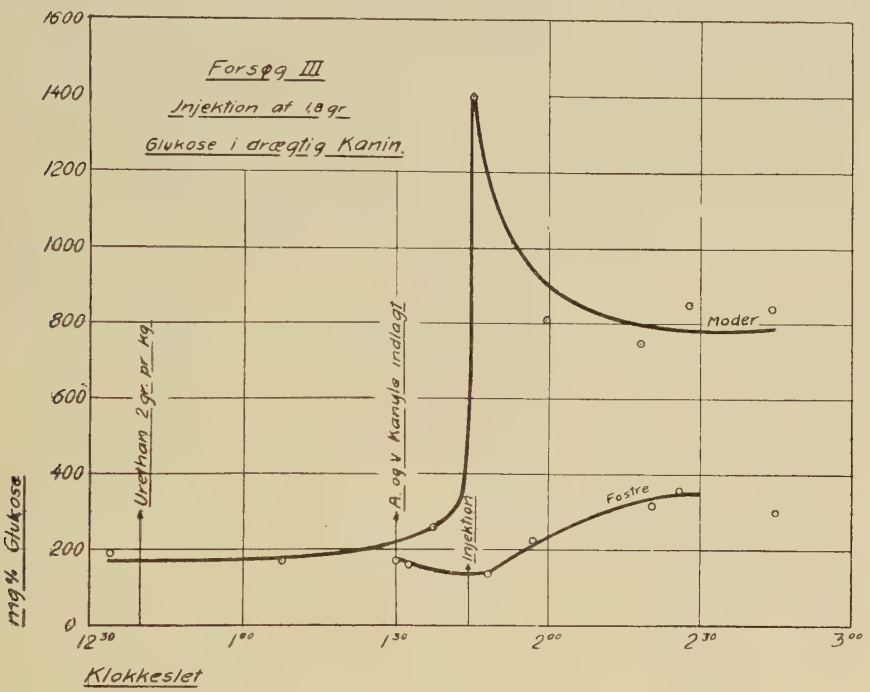

Fig. 4.

Vi ser her en temmelig træg stigning af fosterkurven. Da vi imidlertid ikke i dette forsøg er helt sikre paa, at kredsløbsforholdene er intakte, vil vi i næste forsøg vente saa længe som muligt med laparotomien, d. v. s. vi renoncerer paa f's begyndelsesværdi, foretager injektionen og venter et stykke tid med udtagelsen af første foster, i hvilket tidsrum vi i al fald er sikre paa, at blodet kan cirkulere normalt i de intervilløse rum.

Forsøg V. Injektion af ca. 1,4 gr glukose i 3,4 kgr drægtig kanin.

Kaninen har samlet til rede, fostrene viser sig imidlertid ret smaa, ca. 8—9 cm lange og de 3 sidste viser ikke livstegn, deres blodsukkerværdier er lave, de tages ikke med paa

kurven. Placenta er ikke løst i noget tilfælde. Til blodprøvetagning benyttes m's ene ørevene, til injektion benyttes venen paa det andet øre, og man undgaar saaledes fripræparering af halskarrene med indlæggelse af kanyler. Abdomen aabnes først ca. 1 time efter injektionen, saa at man er sikker paa, at placentarkredsløbet indtil den tid har været fuldstændig uhindret. Man forsøger at injicere 6 cm³ 30 % glukose, men noget gaar til spilde, saa at den mængde, der kommer ind i kaninen, anslaas til ca. 1,4 gr.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	Indgreb	Glukose	
1	M	12,06		90	
		12,10	Uretan 2 gr pr. kg		
2	M	1,10		123	
3	M	1,15	Injektionen færdig	874	
4	M	1,18		633	
5	M	1,45		290	
6	M	2,01		273	
7	M	2,09		310	
8	F	2,12	Laparotomi færdig	280	
9	F	2,15		310	
10	M	2,25		380	
11	F	2,27		227	
12	M	2,47		417	
13	F	2,49		267	
14	M	3,04		457	
15	F	3,05		283	
16	M	3,22		480	
17	F	3,24		363	
18	M	3,51		567	
19	F	3,54		190	dødt
20	M	4,45		667	
21	F	4,47		67	dødt
22	F	4,52		147	dødt
23	M	5,00	Nakkestik	733	

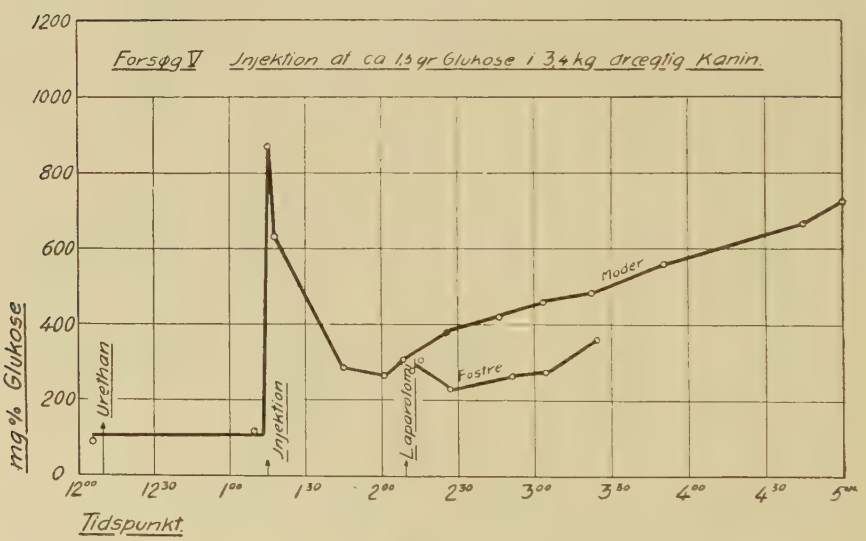

Fig. 5.

Ved første blik paa kurven kunde man fristes til at antage, at det, at første fosterværdi ligger saa tæt paa m.'s værdi, var et udtryk for, at der i dette forsøg, hvor man har ladet uterus urørt i næsten en time efter injektionen, af denne grund var sket en bedre udligning af koncentrationsforskellene mellem m. og f. Imidlertid skyldes de tætliggende værdier hos m. og f. væsentligst, at m.'s kurve ligger saa lavt, for det første fordi man har injiceret en ringere mængde glukose, for det andet fordi operationshyperglykæmien ikke i væsentlig grad har vist sig endnu. I virkeligheden er den stigning i fosterkurven, som finder sted i den første time efter injektionen ikke større i dette forsøg end i forsøg III eller forsøg I, hvor laparotomien gjordes paa et tidligere tidspunkt. Iøvrigt sker der efter de første værdier et fald i fosterkurven, hvorefter den bevæger sig opad, parallelt med og i ca. 150 mg% afstand fra m.'s kurve, der nu paa grund af operationen stiger helt op til 733 ved forsøgets slutning.

Forsøg VI. Injektion af 3 gr glukose i drægtig kanin.

Kaninen bedækket 4 uger før forsøget, har samlet til rede, fostrene store, fuldbaarne, ca. 10 cm lange. Kl. 2,06 føder kaninen et foster, hvorfor der sættes klemme paa vagina.

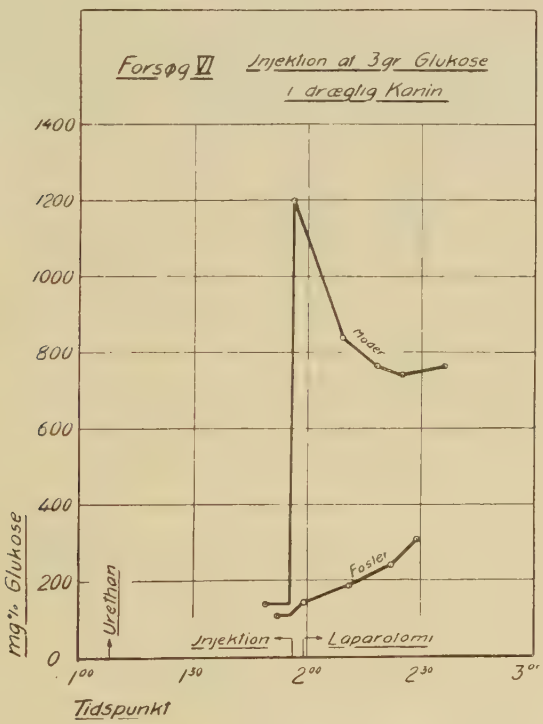

Fig. 6.

Der er uterinkontraktioner, og man undgaar ikke, at placenta løsnes hos de sidste fostre, der er døde ved udtagelsen. Deres blod analyseres ikke. Der injiceres 10 cm^3 30 % glukose gennem den ene ørevene, fra den anden tages blodprøverne.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	Indgreb	Glukose
		1,08	Urethan 2 g pr. kg	
1	M	1,49		140
2	F	1,52		103
		1,56	Injektion færdig	
3	M	1,57		> 1190
4	F	1,59	Laparotomi	147
5	M	2,09		840
6	F	2,11		187
7	M	2,18		763
8	F	2,22		240
9	M	2,25		743
10	F	2,29		310
11	M	2,36	Nakkestik	763

Kurven viser os som sædvanlig den højeste begyndelsesværdi hos m. Fostrenes kurve stiger jævnt, men langsomt. Efter 37 minutters forløb har fosteret endnu ikke naaet halvdelen af moderens koncentration.

Forsøg VII. Injektion af 3 gr glukose i 2,6 kgr drægtig kanin.

Kaninen bedækket ca. 25 dage før forsøget. Fostrene 8—9 cm, knap fuldbaarne, alle levende. Den første blodprøve fra m. gaar tabt i centrifugen. Injektion og blodprøvetagning i ørevenerne. Laparotomien gøres først 42 min. efter injektionen.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	Indgreb	mg % Glukose
		1,08	Urethan 2 gr pr. kg. Prøven tabt.	
		1,22—24	Injektion af 10 cm^3 30 % glukose	
1	M	1,24		660
2	M	1,31		490
3	M	1,42		443
		2,04—06	Laparotomi	
4	M	2,06		437
5	F	2,08		383
6	F	2,21		370
7	M	2,34		500
8	F	2,36		407
9	M	2,50		550
10	F	2,52		447
11	M	3,00		587
12	M	3,25	Nakkestik	737

Paa kurven ses, at f.'s koncentration kl. 2,06 viser en stærk forhøjelse, men dog kun til 54 mg % under m., og da m's kurve begynder at stige igen efter faldet, følger f. saa langsomt efter, at differensen mellem m. og f. forøges til 100 mg %. Denne langsomhed i stigningen af f.'s kurve skal senere diskuteres.

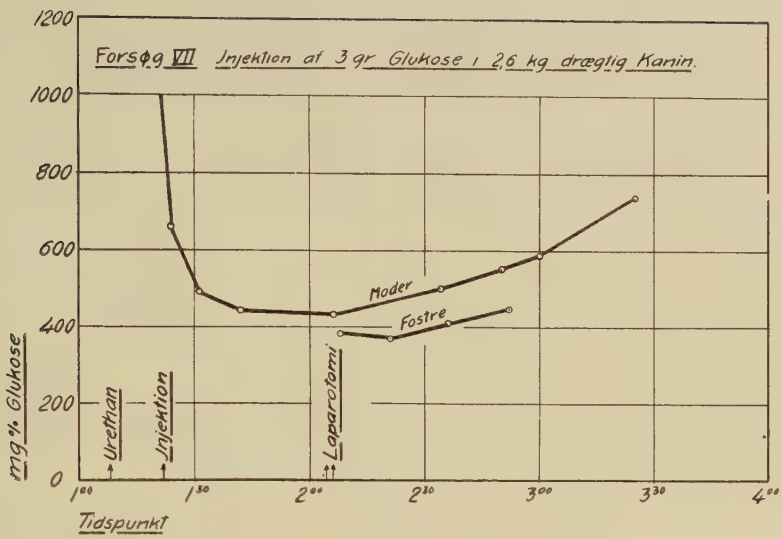

Fig. 7.

Forsøg VIII. m's og f's glukosekurver uden injektion.

I dette forsøg studerer man virkningen af m's operationshyperglykæmi paa f's blodsukkerkurve, da man mener det kan have interesse at se, i hvor høj grad fosteret kan følge med i en blidere stigning end den, man faar ved intravenøs injektion. Prøverne tages fra ørevenen. Kaninen bedækket ca. 25 dage før forsøget, vejer 2,9 kgr. Fostrene smaa, 8—9 cm lange, alle levende.

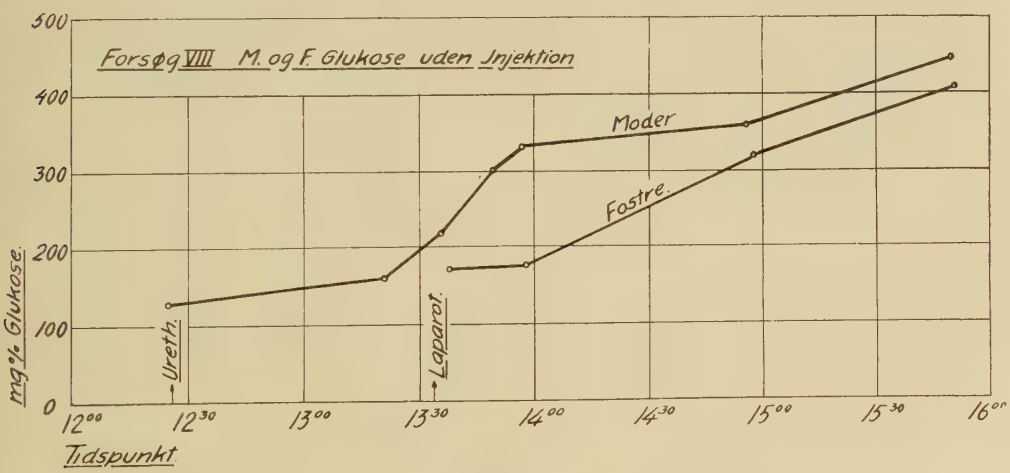

Fig. 8.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl	Indgreb	mg % Glukose
1	M	12,25		128
		12,26	Urethan 2 gr pr. kg	
2	M	1,21		162
		Ca. 1,34	Laparotomi	
3	M	1,36		222
4	F	1,38		172
5	M	1,49		300
6	M	1,57		332
7	F	1,59		178
8	M	2,56		356
9	F	2,58		320
10	M	3,50		448
11	F	3,51		410
			Nakkestik	

M.'s kurve viser en langsom stigning mellem tidspunktet for urethaninjektionen og laparotomien. Af første fosterværdi ser man, at fosteret næsten har kunnet følge med i denne langsomme stigning. Efter laparotomien kommer der imidlertid hos m. en meget brattere stigning, som fjerner m.'s kurve stærkt fra f.'s. Mellem kl. 14,00 og kl. 15,00 stiger m.'s kurve kun ubetydeligt og her faar f.'s kurve lejlighed til at indhente m.'s. Paa det sidste stykke følges kurverne i en jævn, rolig stigning.

Disse kurver viser, at glukosens overgang tager en ikke helt ringe tid, og at f.'s kurve kun kan følge med, hvis m.'s kurve stiger meget langsomt.

Sammenfattende kan vi sige, at glukoseforsøgene har lært os, at *en stigning i glukoseprocent hos m. ledsages straks af en stigning hos f., visende, hvorledes sukkeret strømmer over i f., følgende koncentrationsdifferensen. Stigningen hos f. foregaar ret langsomt,* saa at vi ved en brat stigende kurve hos m. faar en fosterkurve, der ligger et godt stykke under moderens. Der er ikke fundet nogen tærskel, hvorover fosterets blodsukker paa grund af en eller anden regulationsmekanisme ikke kan stige. Der er tendens til udligning af koncentrationsdifferensen mellem m. og f., men en fuldstændig udligning er ikke iagttaget, sikkert væsentligst fordi vi hos m. har arbejdet med en blodsukkerkurve af en ejendommelig form: først en voldsom stigning, derpaa et hurtigt fald til en, i sammenligning med fosterværdien, endnu ret høj koncentration og saa strax igen en stigning, der vedvarer til forsøgets slutning.

Tager man i betragtning, at glukoseovergangen gennem placenta tager en vis tid, forstaas det godt, at der ikke bliver lejlighed til koncentrationsudligning. Ogsaa mellem begyndelsesværdierne hos f. og

m. er der en differens, som skyldes moderkurvens stigning paa grund af operationen. Den mængde glukose, der gaar over i fosteret, synes ene og alene afhængig af koncentrationsdifferensen, og der er saaledes ikke holdepunkt for antagelsen af en regulerende placentar aktivitet. Iøvrigt vil vi vende tilbage til diskussionen af disse forhold under omtalen af forsøgene paa menneskemateriale.

DISACCHARIDER

Saa vidt jeg ved, foreligger der ingen tidligere arbejder over disaccharidernes forhold overfor placentarmembranen, og dog synes dette spørgsmaal at maatte frembyde stor interesse, særlig fordi vi her har nogle stoffer, der er nært beslægtede med glukosen, letopløselige anelektrolyter som denne, men adskillende sig derfra ved at have et næsten dobbelt saa stort molekyle, — 342 mod glukosens 180. Hvis placenta var en semipermeabel poremembran, maatte man jo vente at finde grænsen for dens permeabilitet ved en vis molekylstørrelse. Glukosen gaar ret let igennem, men hvorledes forholder disaccharriderne sig?

A. Saccharose

1. Analysemetoden.

Da der ikke fandtes nogen praktisk metode til bestemmelse af saccharose i smaa mængder blod, blev det nødvendigt for mig selv at udarbejde en metode, og det laa da nærmest at gøre dette ved modifikation af den fortrinlige, almindeligt anvendte *Hagedorn*'ske blodsukkerbestemmelse, ved at indskyde en invertering i analysens forløb. *Princípet* beror paa, at saccharose ikke reducerer alkaliske metalsaltopløsninger, men bliver reducerende ved invertering. Efter at man i *Hagedorn's* analyse har udfældet proteinerne med zinkhydroxyd og frafiltreret bundfaldet, koges filtratet med syre, saa at rørsukkeret inverteres, hvorved den paafølgende reduktion af kaliumferricyanidet forøges, og denne reduktionsforøgelse svarer da til rørsukkermængden.

Hovedpunkterne i arbejdet for at finde den endelige form for denne analyse skal meddeles. Det første spørgsmaal som maatte besvares var dette:

Tiltager normalt blods reduktionsevne ved kogning af det proteinfri filtrat med syre?

Pavy & Siau har i hunde-, katte-, kanin- og hesteblod fældet proteinerne med alkohol og hydrolyseret filtratet med varm svovlsyre. De fandt en reduktionsforøgelse paa ca. 50 % og mente, det skyldtes at blodet indeholdt en blanding af sukker og dextriner. Det er dog muligt, at den store reduktionsforøgelse hænger sammen med en ufuldstændig fældning af proteinet. *Lucie Randoin-Fandard* har i blod og plasma fra heste og hunde fældet proteinet med merkuriacetat, alkohol, eddikesyre og trichloreddikesyre og autoclaveret filtratet med koncentreret svovlsyre (variationer i autoklaveringstid, temperatur og syremængde), men har ikke derved kunnet faa en extrareduktion af filtratet.

Jeg har undersøgt dette forhold hos hankaniner, drægtige hunner og deres fostre, samt hos mennesket.

Der tages 4 blodprøver, hvorpaa gøres Hagedorn's blodsukkerbestemmelse, for de 2 førstes vedkommende indskyder man en hydrolysering af filtratet med ½ cm^3 25%HCl paa kogende vandbad i 15 min. og derpaa neutralisering af saltsyren med NaOH. For at faa samme blindværdi i de 2 tilfælde (se senere) tilsættes til det filtrat, som ikke skal hydrolyseres, saltsyre og natriumhydroxyd, men prøverne opvarmes ikke med saltsyren. For at man kan se, hvordan dobbeltbestemmelserne ligger, har jeg medtaget de ved titreringen brugte thiosulfatmængder i cm^3.

Hankaniner.

		cm^3 $Na_2S_2O_3$	Glukose	Reduktionsforøgelse
I	Inverterede	0,90	0,166	
		0,92		0,011
	Ikke inver.	0,96	0,155	
		0,98		
II	Inverterede	0,90	0,198	
		0,87		0,008
	Ikke inver.	0,93	0,190	
		0,93		
III	Inverterede	1,02	0,173	
		1,02		0,000
	Ikke inver.	1,03	0,173	
		1,02		

Drægtige kaniner.

		cm^3 $Na_2S_2O_3$	Glukose	Reduktionsforøgelse
I	Inverterede	1,28	0,097	
		1,32		0,012
	Ikke inver.	1,36	0,085	
		1,37		
II	Inverterede	1,06	0,166	
		1,06		0,007
	Ikke inver.	1,09	0,159	
		1,11		
III	Inverterede	1,58	0,077	
		1,54		0,011
	Ikke inver.	1,63	0,066	
		1,62		
IV	Inverterede	1,43	0,104	
		1,39		0,024
	Ikke inver.	1,54	0,080	
		1,55		
V	Inverterede	0,99	0,173	
		1,04		0,032
	Ikke inver.	1,22	0,141	
		1,17		
	Kl. 11,05			
VI A	Inverterede	1,06	0,172	
		1,00		0,056
	Ikke inver.	1,37	0,116	
		1,32		
	Kl. 1,03			
VI B	Inverterede	0,95		
		0,95	0,186	0,004
	Ikke inver.	0,98	0,182	
		0,96		

Kaninfostre.

		cm^3 $Na_2S_2O_3$	Glukose	Reduktionsforøgelse
I	Inverterede	1,23	0,136	0,020
		1,23		
	Ikke inver.	1,33	0,116	
		1,36		
II	Inverterede	1,21	0,140	
		1,20		0,016
	Ikke inver.	1,30	0,124	
		1,30		

Menneskeblod.

		cm^3 $Na_2S_2O_3$	Glukose	Reduktionsforøgelse
I	Inverterede	1,10 1,12 1,13	0,155	0,005
	Ikke inver.	1,12 1,16 1,17	1,50	
II	Inverterede	1,25 1,25 1,28	0,131	0,006
	Ikke inver.	1,29 1,26 1,31	0,125	
III	Inverterede	1,25 1,23 1,27	0,132	0,007
	Ikke inver.	1,31 1,30 1,27	0,125	
IV	Inverterede	1,32 1,33 1,33	0,120	0,005
	Ikke inver.	1,35 1,36 1,35	0,115	

I forsøgene er ikke regnet med thiosulfatopløsningens titerfaktor eller med blindværdien. Blindværdien spiller ingen rolle, da det er *differensen,* vi interesserer os for, og faktoren kommer ikke til at influere, da de tal, der skal korrigeres, ligger saa tæt ved hinanden.

I forsøg VI A. og B. ses, at den fundne reduktionsforøgelse i løbet af 2 timer har forandret sig fra 0,056 til 0,004, uvist af hvilken grund. Af særlig interesse er det, at ogsaa kaninfostrenes blodfiltrat giver forøget reduktion ved kogning med syre. Det viser nemlig, *at man ikke med bestemthed kan udtale, at det i m. injicerede rørsukker er gaaet over i f.'s blod, før man her er ude over en reduktionsforøgelse paa ca. 0,020—0,030.*

Menneskeblod giver den mindste og mest konstante reduktionsforøgelse, gennemsnitlig paa 0,006. Methoden er udarbejdet paa menneskeblod.

Aarsagen til reduktionsforøgelsen kan tænkes at ligge i tilstedeværelsen af smaa mængder parrede glukuronsyrer, glykogen, og hos de drægtige dyr maaske ogsaa laktose i blodet.

Den ekstra blindværdi.

I *Hagedorns* analyse regnes med en vis blindværdi, d. v. s. en ringe reduktion af kaliumferricyanidet, som finder sted, naar man foretager den fuldstændige analyse uden tilsætning af sukkeropløsning eller sukkerholdigt blod. Denne reduktion beror væsentlig paa tilstedeværelsen af organisk stof, spec. mikroorganismer, i de anvendte vædsker.

Følgende forsøg viste, at tilsætningen af HCl og NaOH, som naturligt er, forøger blindværdien, saa at det i saccharoseanalysen er nødvendigt at regne med en extra blindværdi, d. v. s. man maa huske at tilsætte HCl og NaOH ogsaa til de blodprøver, som ikke skal inverteres, resp. til blindprøverne.

		cm^3 $Na_2S_2O_3$	Blindværdi udtrykt i Glukose	Extra blindværdi
I	Blindprøver	1,92 1,92 1,89	0,015	0,010
	Blindprøver + ½ cm^3 25 % HCl neutraliseret med 2n NaOH.	1,84 1,84 1,86	0,025	
II	2 blodprøver til alm. glukosebestemmelse	1,34 1,30	0,120	0,012
	2 prøver af det samme blod, hvor man til filtratet har sat ½ cm 25 % HCl og neutraliseret med 2n NaOH, men ikke kogt med HCl.	1,25 1,25	0,132	

Neutraliseringen af den tilsatte saltsyre.

Neutraliseringen er en vigtig ting, da reduktionen skal foregaa i en passende alkalisk vædske. Man gik først saaledes frem, at der tilsattes nøjagtig ½ cm^3 HCl med udblæsningspipette, kogtes og derpaa neutraliseredes med den ved titrering med metylrødt som indikator fundne mængde NaOH, der tilsattes fra en 2 cm^3's, i 1/50 cm^3 inddelt stangpipette. Nogle gaadefulde store fejl i analysetallene mente jeg muligvis at kunne henføre til unøjagtig neutralisering, og gjorde derfor nogle særlige forsøg herover:

Paa 8 prøver af en ca. 1 $^0/_{00}$ saccharoseopløsning gøres analyse. Alle prøverne inverteres med nøjagtig ½ cm^3 25 % HCl. Den hertil svarende mængde ca. 2n NaOH er ved indstilling med metylrødt som indikator fundet at være 1,81 cm^3. De 3 første prøver neutraliseres

med 1,81 cm³ NaOH, de 3 næste med 1,84, de 2 sidste med 1,78. Det giver ingen forskel i de fundne saccharosemængder:

cm³ NaOH	Forbrugt $Na_2S_2O_3$ i cm³	Saccharose
	1,40	
1,81	1,37	0,110
	1,37	
1,84	1,42	0,108
	1,38	
	1,37	
1,78	1,38	0,108
	1,40	

I næste forsøg, hvor den ved indstilling overfor saltsyren fundne NaOH-mængde var 1,92 cm³, lader man NaOH-mængden variere 0,06 cm³ til begge sider og opnaar derved en meget væsentlig indflydelse paa resultatet:

cm³ NaOH	Forbrugt $Na_2S_2O_3$ i cm³	Saccharose
1,92	1,43	0,102
	1,42	
	1,41	
1,98	1,43	0,102
	1,43	
	1,41	
1,86	1,89	0,020
	1,89	
	1,87	

Mens resultaterne fra de første 2 grupper er fuldstændig ens, har man i den sidste gruppe faaet en „saccharoseværdi" paa 0,020, hvad der viser, at der findes en ret skarp grænse, hvorunder NaOH-mængden ikke maa gaa ned, hvis reduktionen af kaliumferricyanidet skal kunne finde sted. Man staar sig derfor ved at tilsætte godt og vel den ved indstillingen overfor ½ cm³ HCl fundne NaOH-mængde, f. eks. 0,03 cm³ „for meget", man risikerer da ikke, selv ved hurtig tilsætning, hvad jo er af betydning, naar man arbejder med lange serier, at komme under den omtalte grænse.

Bestemmelse af den inverterede saccharoses reducerende evne overfor kaliumferricyanid.

Man kan ikke vente, at en 1 $^0/_{00}$ saccharoseopløsning efter invertering skal have samme reduktionsevne som en 1 $^0/_{00}$ glukoseopløsning, i regelen angives invertsukkerets reduktion overfor Fehling's

væske til 98 % af glukosens. Ved forsøg bestemmes den inverterede saccharoses reduktionsevne overfor kaliumferricyanidet.

Man afmaaler 4 prøver med $^1/_{10}$ cm^3 1 $^0/_{00}$ saccharoseopløsning blæst ud i 10 cm^3 vand. 2 glas til blindværdi. Invertering i 15 min. med ½ cm^3 25 % HCl, neutralisering med NaOH.

	Analyse nr.	A Forbrug af $Na_2S_2O_3$-opløsning	B A×Titerfaktor	C Glukose, aflæst paa tabellen	D C÷blindværdi
I	1	1,32			
	2	1,33	1,30	0,124	
	3	1,30			0,097
	4	1,29			
	Blind	1,85	1,84	0,027	
	Blind	1,86			
	2 cm^3 n/200 KJO_3	2,02			
II	1	1,33			
	2	1,32	1,36	0,113	
	3	1,34			0,094
	Blind	1,84			
	Blind	1,84	1,89	0,019	
	KJO_3	1,95			
III	1	1,36			
	2	1,38	1,38	0,110	
	3	1,35			0,096
	Blind	1,90			
	Blind	1,90	1,92	0,014	
	KJO_3	1,98			
IV	1	1,41			
	2	1,41	1,40	0,106	
	3	1,40			0,098
	Blind	1,95			
	Blind	1,97	1,95	0,008	
	Blind	1,96			
	KJO_3	2,01			
V	1	1,35			
	2	1,35	137	0,111	0,101
	3	1,36			
	Blind	1,92			
	Blind	1,92	1,94	0,010	
	Blind	1,92			
	KJO_3	1,98			

	Analyse nr.	A Forbrug af $Na_2S_2O_3$-opløsning	B A×Titerfaktor	C Glukose, aflæst paa tabellen	D C÷blindværdi
VI	1	1,38			
	2	1,38	1,39	0,108	
	3	1,37			0,094
	Blind	1,90			
	Blind	1,90	1,92	0,014	
	Blind	1,90			
	KJO_3	1,98			
VII	1	1,38			
	2	1,38	1,39	0,108	
	3	1,40			0,098
	Blind	1,95			
	Blind	1,94	1,94	0,010	
	Blind	1,94			
	KJO_3	2,00			

I gennemsnit vil altsaa 100 gr saccharose have en reduktionsværdi overfor kaliumferricyanid, der svarer til 97 gr glukose. Til trods for, at dobbeltbestemmelserne indenfor de enkelte forsøg stemmer nøje overens, faar man en ikke ringe afvigelse mellem resultaterne, fra 0,094 til 0,101, hvad det ikke er lykkedes at finde aarsagen til. Man har selvfølgelig anstillet forsøgene under saa ensartede betingelser som muligt.

Efter at man ved særlige forsøg havde undersøgt den passende kogetid og saltsyremængde, blev man staaende ved følgende fremgangsmaade til

Bestemmelse af saccharose i blod.

Afmaaling af $4 \times {}^1/_{10}$ cm^3 af det saccharoseholdige blod eller plasma samt 2 blindprøver, fældning med $ZnSO_4$ og NaOH samt filtrering a. m. *Hagedorn.*

Tilsætning af nøjagtig ½ cm^3 25 % HCl til alle blodprøverne og til blindprøverne.

De 2 første blodprøver stilles i kogende vandbad i 15 minutter. Afkøling.

Neutralisering af alle prøverne med den til saltsyren svarende mængde 2n NaOH. + 0,03 cm^3. Tilsætning af kaliumferricyanid, kogning i 15 min., afkøling, tilsætning af kaliumjodid-zinksulfat-natriumklorid-opløsning og 3 % eddikesyre, samt titrering med n/200 $Na_2\ S_2\ O_3$ — alt ad modum *Hagedorn.*

Middelværdien af de 2 første prøvers reduktionsværdi aflæst paa *Hagedorns* tabel ÷ middelværdien af de 2 sidstes giver saccharosemængden + den reduktionsforøgelse (hos mennesket ca. 0,006) man faar ved at koge filtratetet med syre, og som altsaa bør trækkes fra saccharosetallet. For at faa den virkelige saccharoseværdi skal man lægge 3 % til det fundne tal, da reduktionsevnen kun er 97 % af glukosens. Ved at subtrahere blindprøvernes reduktionsværdi fra de ikke inverterede blodprøvers, faar man samtidig glukosemængden i blodet. Blindværdierne uden blod er derimod ikke nødvendige for selve saccharosebestemmelsen.

Det analyserede blod indeholder 1 $^{0}/_{00}$ saccharose.

	Prøve nr,	A $Na_2S_2O_3$	B A × Titerfaktor	C Glukose	D Saccharose	E D, korrigeret m. h. t. reduktionsevne og filtratets merreduktion
I	1	0,88				
	2	0.88	0,89	0.197		
	3	—			0,104	0,101
	4	1.45				
	5	—	1.475	0.093		
	6	1.47				
	KJO_3	1.98				
II	1	0,84				
	2	0,86	0,85	0,204		
	3	0,86			0,102	0,099
	4	1.45				
	5	1.44	1.42	0.102		
	6	1.41				
	KJO_3	2.01				
III	1	0.76	0.78	0.217		
	2	0.78			0.104	0.101
	3	1.35	1.36	0.113		
	4	1.35				
	KJO_3	1.98				
IV	1	0.78				
	2	0.80	0,80	0.213		
	3	—			0,105	0.102
	4	1.38				
	5	1.39	1.39	0.108		
	6	1.36				
	KJO_3	1.98				

	Prøve nr.	A $Na_2S_2O_3$	B A × Titerfaktor	C Glukose	D Saccharose	E D. korrigeret m. h. t. reduktionsevne og filtraters merreduktion
V	1	0,77				
	2	0.75	0.76	0.221		
	3	—			0.106	0.103
	4	1.34				
	5	1.36	1.35	0.115		
	6	1.34				
	KJO_3	2.00				
VI	1	0.78	0.81	0.211		
	2	0.77			0.098	0.095
	3	1.29				
	4	1.31	1.36	0.113		
	5	1.32				
	KJO_3	1.92				
VII	1	0,76	0,83	0,208		
	2	0,81			0,106	0,103
	3	1,34	1,42	0,102		
	4	1,35				
	KJO_3	1,89				

Det lykkes altsaa tilfredsstillende at genfinde den mængde saccharose, man har sat til blodet.

Ved anvendelsen af metoden paa blod fra drægtige kaniner og deres fostre bliver korrektionen for filtratets merreduktion p. gr. af hydrolyseringen større og kommer til at ligge mere uregelmæssigt, hvad f. eks. forsøg VI Side 46 viser. Man har derfor i kaninforsøgene foretrukket at lade de fundne værdier staa ukorrigerede og vise et vist forbehold i bedømmelsen, spec. naar det drejer sig om smaa saccharoseværdier.

2. Dyreforsøgene.

Forsøg XI). Injektion af 1,2 gr saccharose i 3 kg drægtig kanin.*

Kaninen bedækket 4 uger før forsøget. Fostrene 10—11 cm lange, alle levende. M.'s ørevener anvendes til injektion og prøvetagning.

---

[1]) Forsøg IX mislykkedes, da man ikke endnu var klar over betydningen af en unøjagtig neutralisering af saltsyren. I forsøg X, som tidligere er meddelt, undersøgtes dette forhold.

Analyse nr.	Moder eller Foster	Kl.	Indgreb	mg % Glukose	mg % Saccharose
1	M	12,10		130	
		12,15	Urethan 2 g pr. kgr		
		1,07—11	Laparotomi		
2	M	1,13		146	
3	F	1,14		96	
		1,17—19	Injektion af 4 cm³ 30 % saccharoseopløsning		
4	M	1,21		168	280
5	F	1,25		150	8
6	M	1,45		254	92
7	F	1,46		222	6
8	M	2,07		300	74
9	M	2,30		310	56
10	M	2,45		318	80
11	M	3,20	Nakkestik	362	70

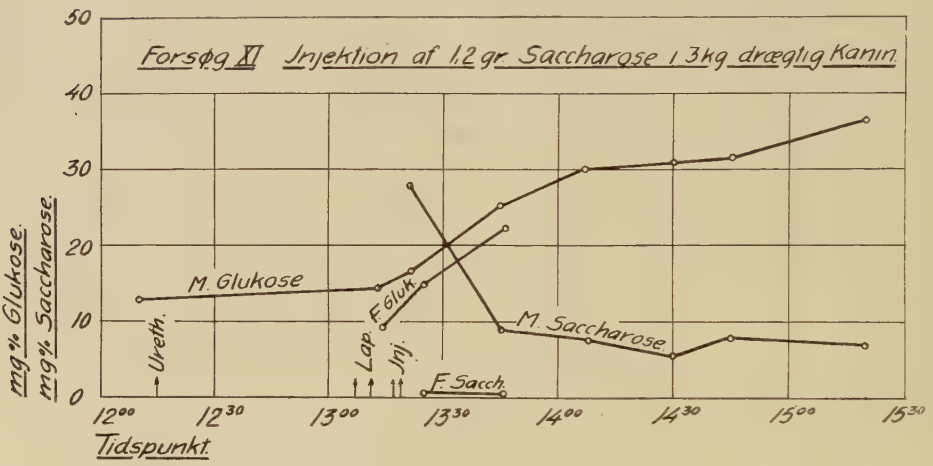

Fig. 9.

Forsøget viser os en slaaende forskel paa glukosens og saccharosens forhold. Fra injektionens begyndelse 13,19 til sidste fosters udtagelse 13,46 er der tiltrods for et højt saccharoseindhold i moderens blod absolut intet saccharose gaaet over i fosteret, men samtidig er glukoseindholdet hos f. steget fra 96 til 222, følgende m.'s koncentrationsforøgelse. Vi vil nu se, om denne iagttagelse bekræfter sig i videre forsøg.

Forsøg XII. Injektion af 1,2 gr saccharose i 2 kgr drægtig kanin.

Kanin paa 2 kg, samler til rede. Der er kun 2 fostre, fuldbaarne ca. 10 cm. Det første udtages 16 min. efter injektionen, men da man efter yderligere 30 min.s forløb vil tage det andet, finder man det halvt født, dødt, indeklemt i fødselskanalen, og det lykkes ikke at faa blod fra det.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	Indgreb	mg % Glukose	mg % Saccharose
1	M	1,35		148	
		1,37	Urethan 2 g pr. kg		
2	M	2,12		145	
		1,17—18	Injektion af 4 cm³ 30 % saccharose		
3	M	2,18		144	384
4	M	2,30		178	218
5	F	2,33		127	6
6	M	2,54	Nakkestik	226	160

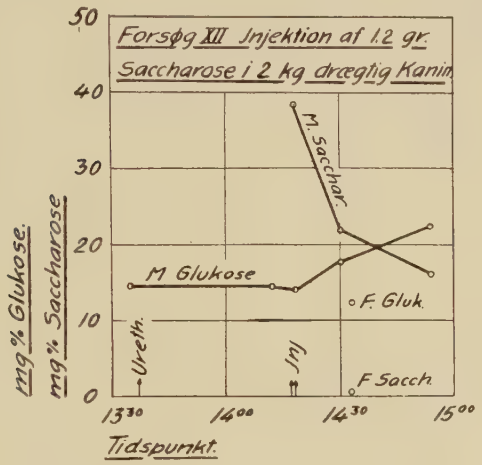

Fig. 10.

Heller ikke i dette forsøg lykkes det at faa saccharose over i fosteret.

Forsøg XIII. Injektion af 0,15 gr saccharose i 600 gr drægtigt marsvin.

Man har tilfældigvis i laboratoriets stald opdaget et højdrægtigt marsvin, som man benytter til forsøg. Man bedøver som sædvanlig med urethan 2 gr pr. kg, blotlægger halskarrene, tager blodprøver fra a. carotis, og injicerer 1 cm³ 15 % saccharose i v. jugularis. Der er kun 2 fostre, begge levende ved udtagelsen.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	Indgreb	Glukose	Saccharose
		1,45	Urethan 2 gr pr. kg Indlæggelse af kanyler.		
		2,45—47	Injektion af 1 cm³ 15 % saccharose.		
1	M	2,50		240	304
2	F	2,52		280	30
3	F	3,16		344	4
4	M	3,18	Nakkestik	270	224

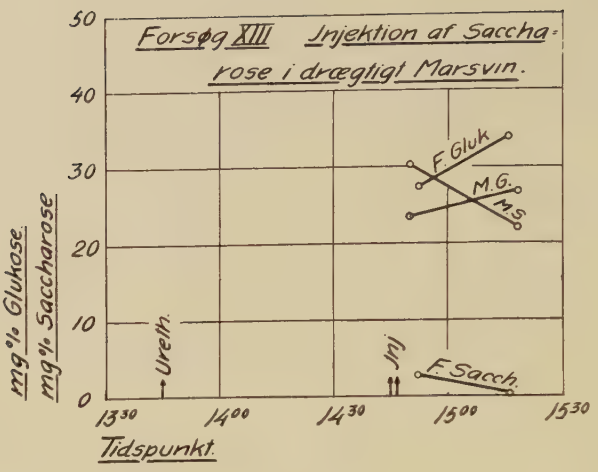

Fig. 11.

Moderens glukosekurve stiger paa grund af operationen, og fosterets kurve stiger ogsaa, men ligger — mærkværdigvis — ovenfor moderens, et fænomen, som ikke er iagttaget i noget tidligere forsøg, og som det ikke er lykkedes mig at finde fyldestgørende forklaring paa. Enten skyldes det en ikke opdaget fejl ved forsøget, eller ogsaa maa særlige omstændigheder gøre sig gældende ved marsvinefostrenes blodsukkerforhold.

Heller ikke i dette forsøg er der, indtil 31 minutter efter injektionens begyndelse gaaet paaviselige mængder af saccharose over i fosteret.

Forsøg XIV. Injektion af 1 gr saccharose i 4,4 kg drægtig kanin.

Ungerne ca. 10 cm, fuldbaarne, kaninen har samlet til rede. De første 4 unger er levende, den 5te bevæger sig ikke, men man tager dog blod fra den. Ved paafølgende opklipning af dens thorax, ses ganske svage hjertekontraktioner. Til injektion og blodprøvetagning benyttes ørevenerne.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	Indgreb	mg % Glukose	mg % Saccharose
1	M	12,30		85	12
		12,35	Urethan 2 g pr. kg		
2	M	1,12		107	9
		1,16—1,17	Injektion af 3,5 cm^3 30 % saccharose.		
3	M	1,17		142	276
			Laparotomi.		
4	F	1,22		106	20
5	M	1,47		336	66
6	F	1,49		152	16
7	M	2,16		422	68
8	F	2,18		224	28
9	M	2,48		464	68
10	F	2,50		326	18
11	M	3,18		530	94
12	F	3,20		300	28
			Nakkestik.		

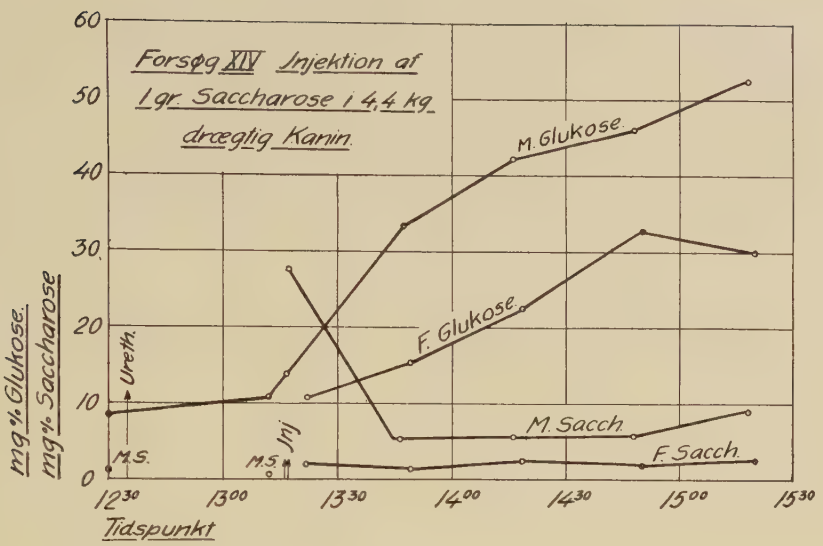

Fig. 12.

Dette forsøg viser os meget smukt, hvordan der gennem mere end 2 timer findes en kendelig saccharosekoncentration i m.'s blod, uden at der gaar tydelige mængder saccharose over i fosteret, mens derimod dettes glukoseindhold i samme tidsrum stiger flere hundrede mg %. I forsøg XVI*) vil man ved injektion paa en hankanin prøve at finde en injektionsdosis, der gør det muligt at opretholde en noget højere saccharosekoncentration i blodet hos m. for derved at forøge chancen for saccharosens overgang.

Forsøg XVI. Injektion af 2,7 gr saccharose i 2,7 kg hankanin.
Man anvender ikke narkose. Ørevenerne er brugt til injektion og blodprøvetagning.

Analyse nr.	Kl.	Indgreb	mg % Glukose	mg % Saccharose
1	12,23		132	8
	12,28—30	Injektion af 9 cm³ 30 % saccharose.		
2	12,31		130	673
3	12,37		114	532
4	12,42		106	448
5	12,49		100	376
6	1,10		140	314
7	1,30		152	200
8	1,55		122	160
9	2,22		148	108
10	3,15		124	122

*) I forsøg XV er hos hankaniner gjort bestemmelse af filtratets merreduktion ved hydrolyse, forsøget er tidligere meddelt.

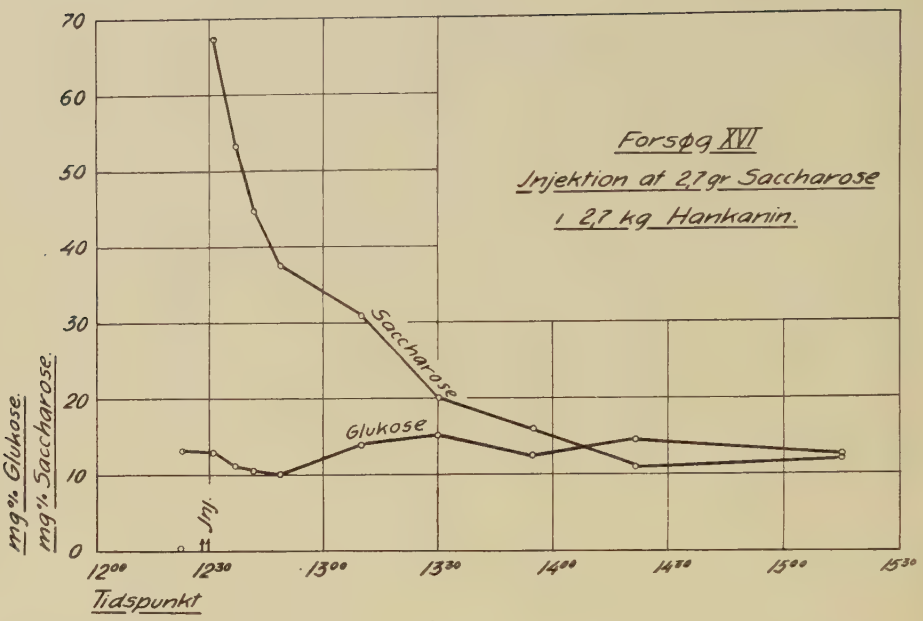

Fig. 13.

En injektionsdosis paa 1 gr saccharose pr. kg kanin vil altsaa være passende. Iøvrigt kan dette forsøgs glukosekurve tjene som kontrolkurve for forsøg II og forsøg IV, hvori man paaviste blodsukkerstigningen, som skyldes de foretagne operationer. I forsøg XVI er hverken narkotiseret, indlagt kanyler eller gjort laparotomi, og vi har derfor en kurve, der forløber nogenlunde horisontalt, begynder ved 132 og efter nogle svingninger slutter efter 3 timer ved 124.

Forsøg XVII. Injektion af 2,3 gr saccharose i 2,3 kgr drægtig kanin.

Svangerskabsberegningen er forkert, det viser sig, at fostrene er altfor smaa til, at man kan faa blod fra et enkelt. Man slaar blodet sammen fra dem alle og analyserer det før injektionen. Forsøget har da ingen særlig interesse udover, at det viser os fosterblodfiltratets merreduktion ved hydrolyse, og bekræfter forrige forsøg med hensyn til saccharosekurvens forløb. Forsøget er ikke fremstillet grafisk.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	Indgreb	mg % Glukose	mg % Saccharose
1	M	11,30		80	24
		11,32	Urethan 2 gr pr. kg		
2	M	12,30		108	10
3	F	12,40		116	20
		12,50—53	Injektion af 7 cm³ 33 % saccharose.		
4	M	13,00		264	250
5	M	13,15		312	166
6	M	13,45		390	156
7	M	14,15		430	112
8	M	14,55	Nakkestik.	470	126

Forsøg XVIII. Injektion af 2,3 gr saccharose i 2 kg drægtig kanin.

Kaninen bedækket 4 uger før forsøget, der er 4 fuldbaarne fostre ca. 10 cm lange, hvoraf de 3 første er levende, det sidste dødt. Fra dette tages ikke blod. Venerne daarlige, hvorfor der indlægges kanyler i halskarrene.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	Indgreb	Glukose	Saccharose
1	M	12,40		128	
		12,45	Urethan 2 gr pr. kg		
		1,20—30	Halskanyler indlægg.		
2	M	1,30		142	32
3	F	1,35		124	
		1,36—38	Injektion af 7 cm 33 % saccharose.		
4	M	1,39		162	486
5	F	2,04		162	18
6	M	2,06		192	328
7	M	2,25		210	270
8	F	2,26		298	22
9	M	2,59	Nakkestik	228	138

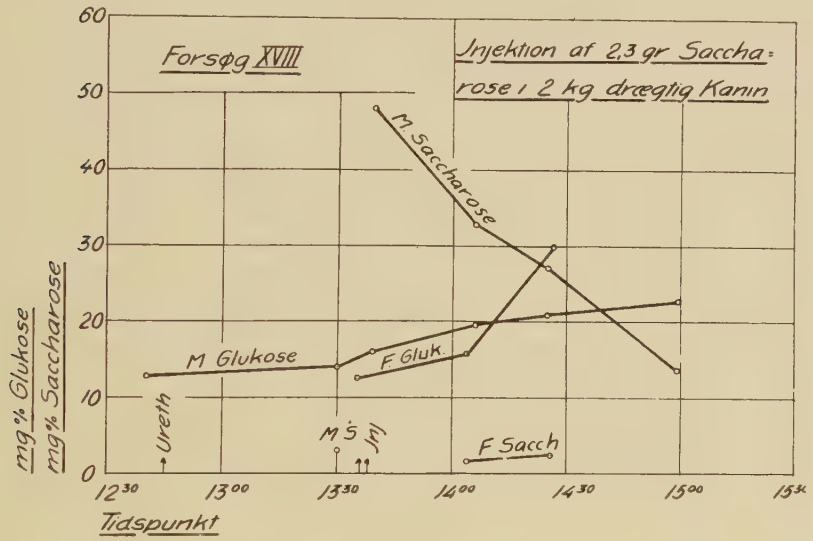

Fig. 14.

I dette forsøg har vi for et enkelt foster faaet højere glukoseværdi end hos moderen, ligesom vi fandt hos marsvinefostrene. Der synes ikke at være sket fejl ved analysen, da dobbeltbestemmelserne i dette tilfælde er ganske ens. Man kunde imidlertid tænke sig muligheden af, at fosteret under særlige omstændigheder af endogene aarsager kunde faa en hyperglykæmi, som saa sandsynligvis vilde bevirke en glukoseovervandring i moderens blod, indtil udligning var opnaaet.

Moderens saccharosekurve ligger, svarende til den større injektionsdosis, højere end i de tidligere forsøg, men fosterets „saccharoseværdi" er dog kun 22 mg % 50 minutter efter injektionens begyndelse.

Forsøg XIX. Injektion af 2,3 gr saccharose i 2,2 kg drægtig kanin.

Kaninen har samlet til rede, der er 3 fuldbaarne unger, den sidste død. Man indlægger kanyler i halskarrene.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	Indgreb	Glukose	Saccharose
1	M	11,05		116	56
		11,07	Urethan 2 gr pr. kg Indlægg. af kanyler		
2	M	1,03		182	4
3	F	1,06		124	16
		1,08—1,10	Injektion af 7 cm 33 % saccharose		
4	M	1,13		224	610
5	M	2,02		256	226
6	F	2,04		94	28
7	M	3,05	Nakkestik	276	176

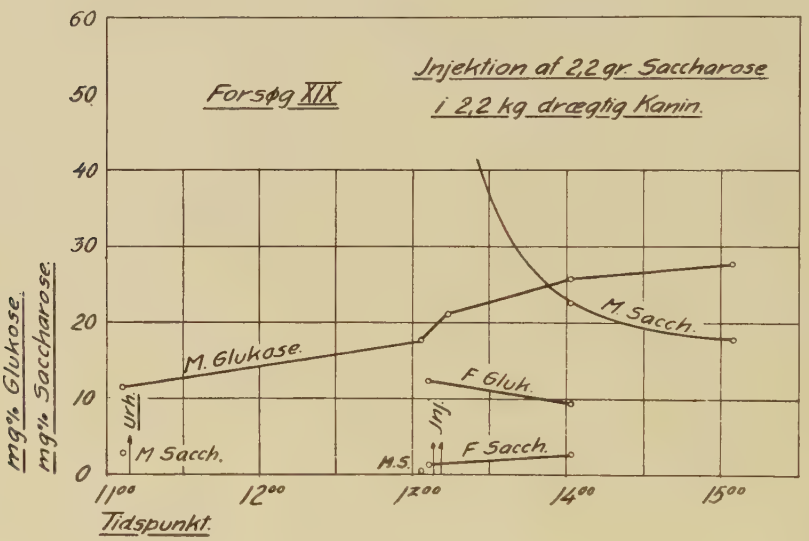

Fig. 15.

Heller ikke i dette forsøg er vi naaet op paa nævneværdige saccharosemængder hos fosteret.

I det sidste forsøg vil man ved gentagne injektioner sikre sig, at der i flere timer er en høj saccharosekoncentration i m.'s blod, for om muligt paa denne maade at afsløre en eventuel — meget langsom — overgang af saccharosen.

Forsøg XX. Injektion af 2 × 2,5 gr saccharose i 2,5 kg drægtig kanin.

Kaninen bedækket ca. 4 uger før forsøget, fostrene alle levende, fuldbaarne. Kl. 11,30 og kl. 1,10 injiceres 7,5 cm³ 33 % saccharoseopløsning. Injektion og prøvetagning i øre-venerne.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	Indgreb	Glukose	Saccharose
		11,30	Injektion af 7,5 cm³ 33 % saccharose		
1	M	11,35		118	502
		1,03	Injektion af 7,5 cm³ 33 % saccharose		
2	M	1,10		110	494
3	M	3,40		178	64
4	F	3,45		146	38
5	F	3,46		150	40
6	M	4,37		294	28
7	F	4,40		238	30
8	F	4,42	Nakkestik	240	36

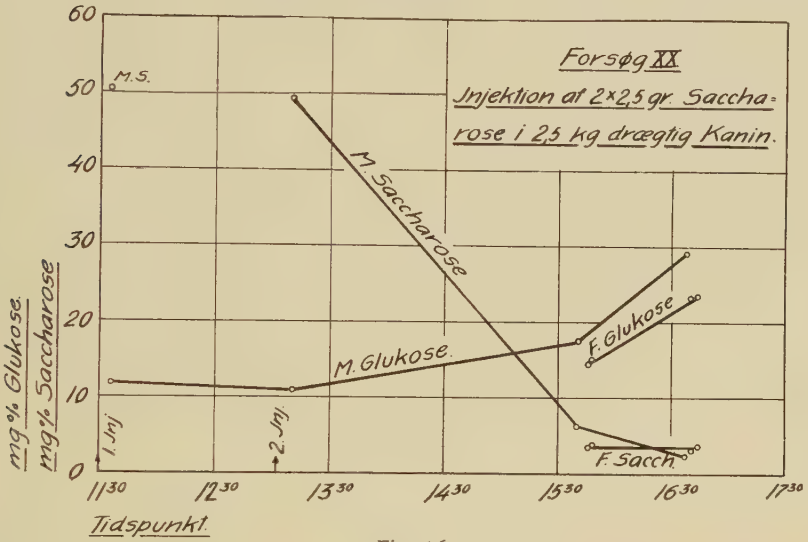

Fig. 16.

Da det i forsøg XX drejer sig om længere tidsrum end i de andre forsøg, er af pladshensyn abcissen afsat i noget mindre maalestok end den sædvanlige. M.'s saccharosekurve giver selvfølgelig kun de faktiske forhold med grov tilnærmelse, da der kun findes saa faa punkter paa den, men hovedsagen er, at vi ved, at der gennem 4 timer har været en betydelig saccharosekoncentration hos m. Paa det tidspunkt, hvor vi tager de 2 første fostre, er der endnu et saccharose-tal hos m. paa 68 svarende til fostrenes tal 38 og 40. 1 time efter synes al saccharose forsvundet fra moderens blod, og fostertallene

er faldet til 30 og 36. Hvordan skal dette nu tydes? Under udarbejdelsen af analysemetoden gjorde vi opmærksom paa, at kun naar man hos f. fandt et saccharosetal paa over 20—30 kunde man udtale, at det i m. injicerede rørsukker var gaaet over i f. Tallet 20—30 var noget vilkaarligt ansat, da der ikke foreligger saa mange kaninfostre, undersøgte med henblik paa blodfiltratets merreduktion efter hydrolyse, at man kan være helt sikker paa, at værdierne 20—30 ikke kan overskrides. Men det kan ikke nægtes, at det er paafaldende, at vi netop i dette forsøg, som har varet betydelig længere end de andre, og hvori m.'s blod har indeholdt mere saccharose end i noget af de andre forsøg, har faaet de højest iagttagne fosterværdier, 30—36—38—40 mg %. Det synes med andre ord, som om der ved en langvarig saccharosekoncentration i m.'s blod, kan drives lidt saccharose over i fosteret. Konklusionen af saccharoseforsøgene bliver derfor, at *saccharosemolekylerne enten slet ikke eller ogsaa kun yderst langsomt er i stand til at passere placentarmembranen.*

B. Laktose.

1. Analysemetoden.

Ved bestemmelsen af laktose og af pentoser i blodet, har man benyttet sig af, at disse stoffer er reducerende, men ikke kan gære. Metoden gaar ud paa at bestemme den mængde reducerende stof, der er tilbage, naar glukosen er gæret bort — fraregnes blodets normale restreduktion, har man reduktionen af laktose eller pentose.

Først gjordes en del undersøgelser over pentoser. Man fandt det ligesom ved saccharose-analysen praktisk at arbejde med *Hagedorns* metode i modifikation. *Hemmingsen* har til restreduktionsbestemmelse benyttet gæring i filtratet efter fældning af proteinerne med Zn (OH_2), jeg mente at kunne naa frem ad denne vej, men det viste sig, at der opstod ikke saa faa vanskeligheder under arbejdet.

Til at begynde med anvendte jeg ligesom *Hemmingsen* almindelig pressegær til gæringen, men den viste sig at være altfor effektiv, idet ikke alene glukosen, men ogsaa pentoserne forsvandt, sikkert som følge af bakterievirksomhed, da pressegæren indeholder bakterier, som kan dekomponere ogsaa de ikke forgærbare kulhydrater. Man skaffede sig da, ved velvilje fra Carlsberg Bryggeriernes driftslaboratorium, gær dyrket i ølurt, sterilt udtaget fra propagerings-

apparaterne. Denne gær dekomponerede ikke pentoserne, vel at mærke, hvis den ikke blev inficeret. Det blev derfor nødvendigt at arbejde med sterile glas, pipetter, spatler o. s. v. Endvidere var der den ubehagelighed ved ølgæren, at den selv indeholdt en mængde pentoser, stammende fra ølurten. Disse maatte udvaskes ved 4—5 opslemninger og nedcentrifugeringer af gæren i steril fysiologisk natriumkloridopløsning i sterile centrifugeglas. Selve gæringen foregik i filtratet, tilsat en passende fosfatstødpude, som atter senere neutraliseredes. Gæringstiden maatte udstrækkes til 40—48 timer.

Efter en mængde forsøg lykkedes det endelig at fremskaffe en anvendelig metode, som imidlertid var saa omstændelig, langvarig og usikker, særlig paa grund af faren for infektion, at jeg ikke tog i betænkning at forlade den, da jeg blev bekendt med *Ege & Roche's* metode til restreduktionsbestemmelse, en metode, der af *A. Roche* er anvendt til bestemmelse af pentoser i blod, og som er ganske overordentlig simpel, sikker og hurtig. Hele hemmeligheden ligger i, at man skal gære i blod og ikke i filtratet, hvor fortyndingen er saa stor, $^1/_{10}$ cm^3 blod til 12 cm^3 vædske, at gæringen gaar for langsomt for sig. I blod er gæringen tilendebragt efter 1—3 timers forløb, og indenfor dette korte tidsrum naar bakterievirksomheden ikke at gøre sig gældende, man kan derfor bruge almindelig pressegær og behøver ikke at arbejde sterilt. Ej heller behøves stødpudetilsætning. Fremgangsmaaden er følgende:

Til 1 cm^3 af det laktose- eller pentoseholdige blod sættes 0,02 cm^3 af en emulsion med 10 gr gær i 5 cm^3 fysiologisk natriumkloridopløsning. Ved *Hagedorn's* metode bestemmes mængden af reducerende substans før gærtilsætningen, samt med gæren efter 2 og 3 timers ophold i termostaten. At man ved disse 2 sidste analyser opnaar ens tal, er en kontrol over, at gæringen er løbet til ende. Den sidst fundne reduktion ÷ den alm. blindværdi ÷ restreduktionen er da et udtryk for mængden af laktose eller pentose. Den virkelige mængde af disse stoffer faas ved omregning efter deres reduktionsværdi overfor kaliumferricyanid i forhold til glukose. Gærens blindværdi bestemmes ved en særlig analyse, det drejer sig som regel kun om en reduktion paa 0,002. Blodets restreduktion er ved denne metode fundet at være 0,006—0,015 (*Ege & Roche*).

Angaaende metodens detailler og gennemprøvning[1]) skal hen-

[1]) som jeg har været vidne til paa Universitetets medicinsk fysiologiske Institut, og som jeg derfor har ment det overflødigt at gentage selv.

vises til ovennævnte forfattere, men da disses arbejder ikke beskæftiger sig specielt med laktose, skal her anføres nogle bestemmelser af laktose i blod og i vand før og efter gæring, visende at laktosens reduktionsevne overfor $K_3Fe(CN)_6$ er 55 % af glukosens, naar laktosen er opløst i vand, 50 % i blod, og at laktosemængden genfindes kvantitativt efter 3 timers gæring.

I 3 reagensglas afmaales i de 2 første 1 cm³ blod, i det tredie 1 cm³ 1 ‰ laktoseopløsning. Til første glas sættes 0,1 cm³ H_2O, til andet 0,1 cm³ 1 % laktoseopløsning, til tredje 0,1 cm³ H_2O. Man har da 1,1 cm³ vædske i alle 3 glas — i første findes blod, i andet blod, indeholdende 0,091 % laktose, i tredje vand, indeholdende 0,091 % laktose. Af alle 3 glas udtages 2 prøver til reduktionsbestemmelse, derefter tilsættes 0,02 cm³ gæremulsion, glassene sættes 3 timer i termostat, hvorefter der atter udtages prøver til reduktionsbestemmelse.

I *Før gæring*

	Glukose		Glukose ÷ blindværdi
a. 1 cm³ blod + 0,1 cm³ H_2O	0,113 0,106	0,110	0,086 0,047 laktose i blod
b. 1 cm³ blod + 0,1 cm³ 1% laktose	0,159 0,155	0,157	0,133
c. 1 cm³ 1 ‰ laktose + 0,1 cm³ H_2O	0,081 0,068	0,075	0,051 laktose i vand
0,1 cm³ gæremulsion	0,106 0,102	0,104	0,080 altsaa pr. 0,02 cm³: 0,002
Blindværdi	0,025 0,022	0,024	

II *Efter gæring v. 37° i 2 timer*

	Glukose	Glukose ÷ blindv. ÷ gærens reduktion ÷ blodets restreduktion.	
a	0,036 0,031 0,034	0,034	0,015 restreduktionen
b	0,079 0,079 0,079	0,079	0,045 redukt. af 0,091 % laktose i blod efter gæring.
c	0,070 0,072 0,068	0.070	0.051 redukt af 0.091 % laktose i vand efter gæring.
Blindværdi	0,017 0,017	0,017	

Forsøget gentoges:

I *Før gæring*

	Glukose		Glukose ÷ blindværdi	
a	0,110 0,104	0,107	0,081	0,045 laktose i blod
b	0,154 0,150	0,152	0,126	
c	0,077 0,075	0,076	0,050	laktose i vand
0,1 cm³ gæremulsion	0,111 0,131	0,121	0,095	d. v. s. 0,002 pr. 0,02 cm³ gæremulsion.
Blindværdi	0,027 0,025	0,026		

II *Efter gæring 3 timer v. 37°*

	Glukose	Glukose ÷ blindv. ÷ gærens reduktion ÷ blodets restreduktion.		
a	0,029 0,029 0,029	0,029	0,010	restreduktionen
b	0,074 0,075 0,075	0,075	0,046	redukt. af 0,091 % laktose i blod efter gæring.
c	0,070 0,068 0,066	0,068	0,049	redukt. af 0,091 % laktose i vand efter gæring.
Blindværdi	0,019 0,015	0,017		

I dyreforsøgene er reduktionsværdien af pentose anvendt uden fradrag af restreduktionen eller omregning efter reduktionsevnen, da denne korrektion ikke kommer til at spille nogen rolle for sammenligningen mellem m. og f., da vi hos disse har tal af samme størrelsesorden. I laktoseforsøgene derimod, hvor det drejer sig om store tal hos m. og meget smaa tal hos f. har man maattet korrigere for at faa den rigtige differens frem. Man har altsaa fra den totale restreduktion efter gæringen trukket den før laktoseinjektionen bestemte restreduktion og derved fundet den reduktionsværdi, der skyldes laktosen. Multipliceres denne med 2 faas den virkelige laktosekoncentration.

2. Dyreforsøgene.

Forsøg LVI. Injektion af 6 gr laktose[1]) i 4,1 kgr drægtig kanin.

Bedækningsdato usikker. Samler til rede. Der er 8 store unger, der udspiler uterus stærkt. Uterus er tilbøjelig til at kontrahere sig, et foster fødes, to andre falder ud i abdomen under forsøget. Man anvender kun 4 af fostrene, disse 4 er alle levende. Blodet stilles til gæring i 3½ time. Prøver udtagne efter 4 timer viser de samme værdier, gæringen er altsaa fuldstændig.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	A Totalreduktion før gæring	B Reduktion efter gæring	C[2]) Laktose	D A ÷ B = Glukose
		10,45	Urethan 2 gr pr kg			
			Indlæggelse af halskanyler			
1	M	12,48	145	18	0	127
2	F	12,54	128	23	0	105
		1,00—05	Injektion af 20 cm 30 % laktoseopløsning			
3	M	1,06	460	190	344	270
4	F	1,40	236	25	4	211
5	M	1,42	390	130	224	260
6	F	1,50	288	28	10	260
7	M	1,54	348	99	162	249
8	F	2,16	302	32	18	270
9	M	2,24	404	100	164	304
			Nakkestik.			

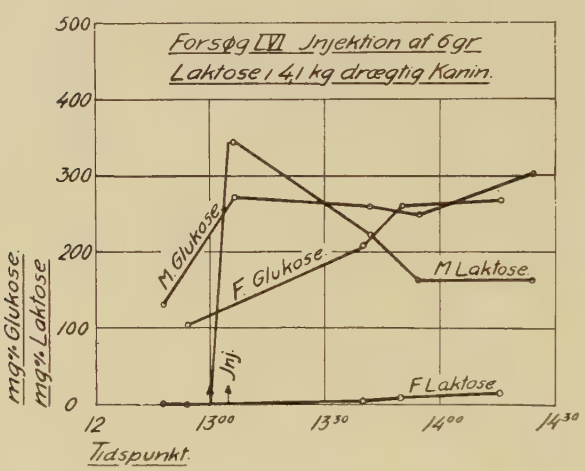

Fig. 17.

Ligesom i forsøgene over saccharosens overgang ser vi her en udpræget forskel paa monosaccharid og disaccharid. Mens f.'s glukosekurve i løbet af en time naar op til m.'s kurve ved en stigning

[1]) Saccharum lactis, Pharm. dan.

[2]) Af B faas C ved fradrag af restreduktionen (for f. 23, for m. 18) og multiplikation med 2 (svarende til laktosens reduktionsevne, der er 50 % af glukosens).

paa over 150 mg %, kryber f.'s laktosekurve yderst langsomt op til sin højeste værdi, der kun er 18 mg %, til trods for, at der i næsten 1½ time har været rigelige mængder laktose i moderens blod.

I næste forsøg skal injiceres en større laktosemængde, og man vil forsøge at udstrække forsøget i noget længere tid for at se, om man derved kan faa mere laktose til at gaa igennem placenta.

Forsøg LVII. Injektion af 8,5 gr laktose i 4,3 kgr drægtig kanin.

Kaninen bedækket ca. 1 maaned før forsøget, ungerne ca. 10½ cm. Alle levende. Der gæres 3 timer, prøver udtagne efter 4 timer viser de samme værdier, hvad der viser, at gæringen er tilende efter 3 timer.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	A Totalreduktion før gæring	B Reduktion efter gæring	C Laktose	D A ÷ B = Glukose
		ca. 14,00	Urethan 2 gr pr kg Indlæggelse af kanyler			
1	M	15,25	161	13	0	148
2	F	15,30	153	22	0	131
		15,40—45	Injektion af 8,5 gr laktose i 20 cm³ vand			
3	M	15,46	566	> 385	> 744	?
4	M	16,27	384	202	378	182
5	F	16,35	210	25	6	185
6	M	16,55	426	180	334	246
7	F	17,05	252	36	28	216
8	F	17,45	370	52	60	318
9	M	17,55	480	105	184	375
10	F	17,58	380	47	50	333
11	F	18,00	392	52	60	340

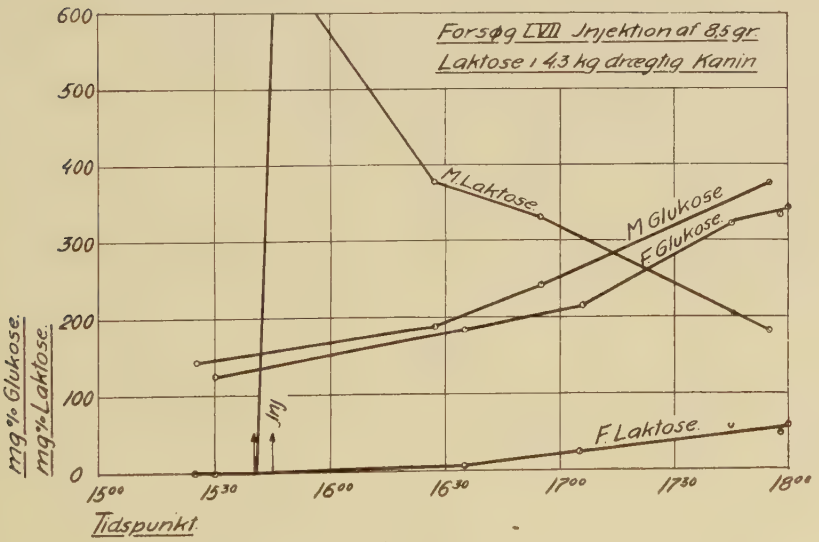

Fig. 18.

Vi har altsaa paa grund af m.'s højere laktosekoncentration og den længere observationstid faaet rigeligere overgang af laktose end i forrige forsøg, men i sammenligning med de mængder af glukose, der i samme tidsrum har passeret placentarmembranen er det kun lidt laktose, der har passeret, 60 mg % mod 209 mg %, skønt m.'s laktosekoncentration en stor del af tiden har ligget over glukosekoncentrationen.

Den højest maalte laktosekoncentration i fosteret er 60 mg %, altsaa en del højere end den højest maalte saccharosekoncentration (40 mg %), der endda ikke er korrigeret for filtratets forøgede reduktion paa grund af kogning med syre. Efter dette skulde placenta være lettere passabel for laktose end for saccharose. Det kunde imidlertid tænkes, at de maalte laktoseværdier var for høje, for det første fordi man ikke kan udelukke muligheden af, at de tildels ukendte stoffer[1]), der normalt bevirker restreduktionen, kunde forøges under saa stort et indgreb som narkose og operation, for det andet er der maaske i placenta sket en ganske ringe spaltning af laktosen i glukose og galaktose. Galaktosen maa som monosaccharid sandsynligvis passere placenta, men gærer ikke, saa at den meget vel vilde kunne give en forøget restreduktion, og spaltningen kunde foregaa ved hjælp af et af *Maeda* paavist svagt virkende laktosespaltende enzym.

Vi skal ikke gaa nærmere ind paa de to her antydede muligheder, da de alligevel ikke vil rokke ved det faktum, vore forsøg har vist: *at dissaccharíderne passerer placenta yderst langsomt, med langt ringere hastighed end glukosen.*

[1]) Kreatinin, urinsyre, glukuronsyre o. a.

PENTOSER

Egne forsøg.

Pentosernes molekyltal er 150, altsaa halvdelen af dissaccharidernes og 30 under glukosens, og vi skulde derfor vente, at de gik let gennem placenta, hvis det ved placentas permeabilitet var molekylstørrelsen, det kom an paa. Der foreligger ingen tidligere meddelelser om pentosernes forhold overfor placentarepithelet. Analysemetoden er omtalt tidligere, og der er henvist til *Ege og Roche's* samt *A. Roche's* arbejder desangaaende. De angivne tal er middeltal af dobbeltbestemmelser.

Forsøg LIV. Injektion af 4,5 gr arabinose i 3,7 kg drægtig kanin.
Kaninen bedækket ca. 4 uger før forsøget, ungerne 10—11 cm, alle levende.

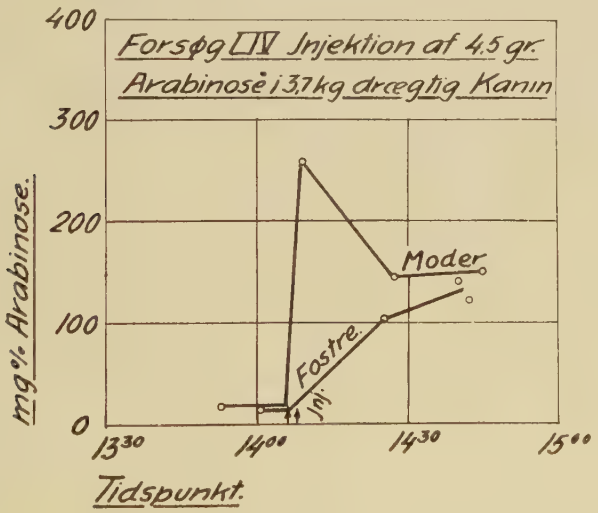

Fig. 19.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	Indgreb	Arabinose (d. v. s. restreduktion)
			Indlæggelse af kanyler	
		11,30	Urethan 2 gr pr kg	
1	M	1,53		18
2	F	2,01		13
		2,06—08	Injektion af 4,5 gr arabinose i 10 cm³ vand.	
3	M	2,09		261
4	F	2,25		104
5	M	2,27		143
6	F	2,40		139
7	F	2,42		121
8	M	2,45	Nakkestik	148

Det viser sig som ventet, at arabinose gaar over i fosteret. For det ene fosters vedkommende er der næsten diffusionsligevægt efter ca. 35 minutter, for det andet er forholdet til m. efter nævnte tid som 120 til 145.

Forsøg LV. Injektion af 5,5 gr. xylose i 4,5 kg drægtig kanin.

Bedækning usikker, talrige store fostre, ca. 10—11 cm, alle de anvendte levende. Der gæredes i 3½ time, da de efter 2 timer udtagne prøver viste, at gæringen ikke var tilende.

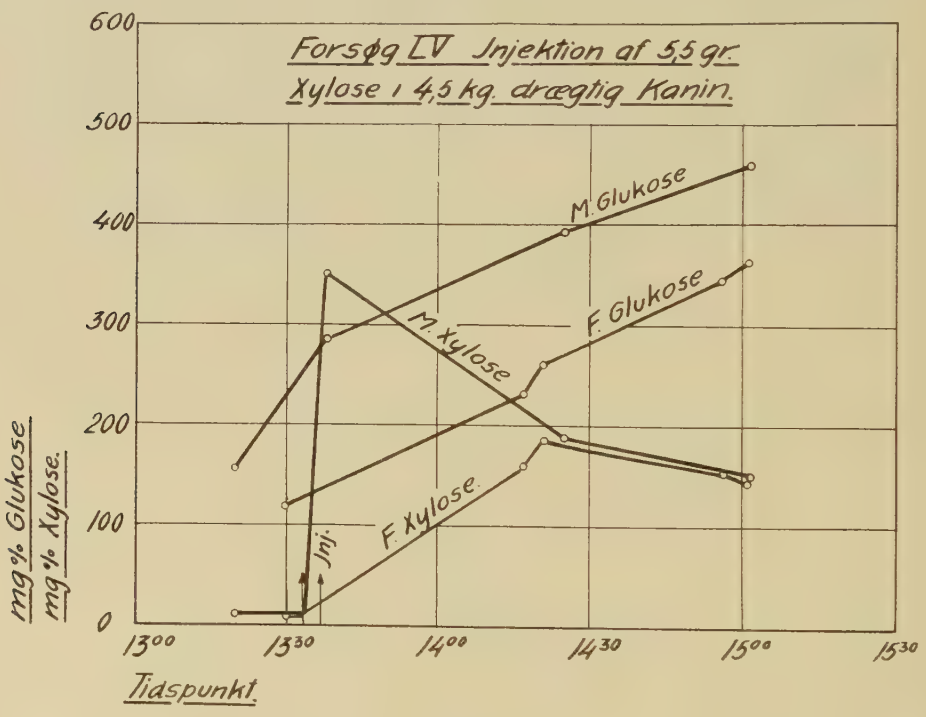

Fig. 20.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	Indgreb	A Reduktion før gæring	B Reduktion efter gæring i 2 timer	C Arabinose (red. efter gæring i 3 timer)	D Glukose (A ÷ C)
		Ca. 12,00	Urethan 2 gr pr. kg Indlæggelse af kanyler				
1	M	13,20		171	18	13	158
2	F	13,30		130	19	11	119
		13,34-37	Injektion af 5,5 gr xylose i 18 cm^3 vand.				
3	M	13,38		636	369	352	284
4	F	14,17		390	179	159	231
5	F	14,21		450	203	186	264
6	M	14,25		580	214	188	392
7	F	14,56		496	172	152	344
8	F	15,01		508	165	146	362
9	M	15,03		610 Nk.stik	179	150	460

Der er i dette forsøg tillige gjort totalreduktionsbestemmelse inden gæringen, saa at vi ved subtraktion af restreduktionen herfra faar glukoseværdierne. Vi ser, hvordan f.'s xylosekurve stiger omtrent parallelt med glukosekurven, men mens der paa grund af m.'s stadigt stigende glukosekurve ikke sker udligning af glukosekoncentrationerne, har m.'s xylosekurve et faldende forløb og møder f.'s xylosekurve 50 minutter efter injektionens begyndelse for at følges ganske nøje med den til forsøgets slutning. Et smukkere billede af koncentrationsudligning ved diffusion kan man ikke tænke sig. De to forsøg med arabinose og xylose viser os altsaa, at *ved injektion af pentose i m. passerer pentoserne gennem placenta over i f., indtil udligning mellem de 2 kredsløb har fundet sted, og denne vandring af pentoserne sker med omtrent samme hastighed som glukosens overgang.*

AMINOSYRER

1. Tidligere undersøgelser.

Spørgsmaalet om aminosyrernes overgang gennem placenta har udviklet sig af problemet om det voksende fosters forsyning med protein.

At proteinet som saadant i almindelighed ikke passerer placenta er overvældende sandsynligt, proteinet passerer jo ikke dyriske membraner, tarm, nyre og kapillærvægge er proteintætte. Endvidere kan det betragtes som experimentelt godtgjort, at kolloider ikke passerer skillevæggen mellem moder og foster (*Hofbauer*[1]: forsøg med kolloidalt sølv og kolloidal opløsning af kiselsyre), og de faa forsøg med proteinstoffers overgang som existerer, tyder delvis i samme retning.

Ascoli indgav store mængder heterogen æggehvide subcutant til drægtige kaniner og gjorde derefter, med serum fra iforvejen med dette protein immuniserede kaniner, præcipitinreaktion hos m. og f. Var reaktionen hos m. moderat eller svag, faldt den negativt ud hos f., og i alle tilfælde var f.'s reaktion udtalt svagere end m.'s. *Ascoli* gør selv opmærksom paa, at præcipitinreaktionen ikke er strengt specifik, han slutter af sine forsøg, at proteinerne ikke gaar over i fosteret. Det maa nævnes, at *Lochhead* ved lignende forsøg fik et positivt resultat for ægalbumins vedkommende, negativt for oxeserumproteiner, og Lochhead mener derfor at turde slutte, at placenta ikke er absolut proteintæt. Altfor stor betydning bør man dog ikke tillægge forsøg som de nævnte, — paavisningen af proteinet sker indirekte, og reaktionen er som anført ikke strengt specifik.

Ad en anden vej søgte *Wertheimer & Delezenne* allerede i 1895 at komme spørgsmaalet til livs, idet de hos drægtige hunde injicerede Witte-pepton og hirudin og derefter viste, hvorledes koagulationen udeblev i m.'s blod, men indtraadte efter normal tid i fosterets, hvor-

efter konklusionen maatte være, at de injicerede stoffer enten slet ikke eller ogsaa meget langsomt gik over i f.'s blod.

Tillige kan det nævnes, at *Wertheimer & Meyer* ved methæmoglobinæmi hos moderen ikke kunde paavise methæmoglobin i fosterets blod.

Et vægtigt argument mod proteinets gennemgang gennem placenta danner endelig *v. Oettingen*'s[2] undersøgelser over m.'s og f.'s sera, der viser en række forskelle i de fysisk-kemiske egenskaber, som sikkert maa henføres til proteinernes ikke blot kvantitave, men ogsaa kvalitative forskelligheder i de to kredsløb. Herom mere senere.

Men hvorledes har man da tænkt sig, at fosteret kunde faa sit protein?

Werth (1883) antog, at naar æggehvide ikke kunde diffundere gennem dyriske membraner, maatte chorionepithelet *fordøje* moderens blod og proteinet passere i fordøjet tilstand for derpaa at opbygges til fosteræggehvide. Dette ræsonnement har været ledende for mange forskere, indtil man paaviste tilstedeværelsen af aminosyrer i blodet hos m. og f. Tanken blev støttet ved paavisningen af enzymer i placenta og ved, at *Mathes* og senere *Hofbauer*[2] fandt albumoser i placenta, men hverken i m.'s eller f.'s blod. *Hofbauer* betragter dette som bevis paa, at æggehvidestofferne i chorionepithelet enten ved enzymatisk virkning eller ved „protoplasmatische Einflüsse" nedbrydes til albumoser og derpaa atter opbygges til æggehvidestoffer, tjenlige for fosterorganismen.

Efter at *Abel* havde vist, at proteinets diffusible byggestene, aminosyrerne, normalt findes i blodet, traadte æggehvideproblemet ind i en ny fase, idet man nu stillede spørgsmaalene: 1) Passerer aminosyrerne placenta? 2) Hvilke kræfter bevirker deres passage? 3) Kan fosterets proteinforsyning ikke tænkes udelukkende at bero paa aminosyreovergang fra moderen?

Der findes ikke i den mig tilgængelige literatur meddelt injektionsforsøg paa drægtige dyr med rene aminosyrer, men *Buglia* har paa drægtige hunde, efter restkvælstofbestemmelse hos m., intravenøst injiceret Witte-pepton, fordøjet med pankreassaft, og 1—2 timer efter injektionen atter gjort restkvælstofbestemmelse hos m. og paa de udtagne fostre. Han saa en betydelig stigning i restkvælstof hos m. og f., dog ikke fuldt saa stor hos f. som hos m.

Politi har gjort lignende forsøg med samme resultat og anbefaler ganske kuriøst at give svangre kvinder pankreassaft at spise for

at gøre proteinnedbrydningen saa fuldstændig som muligt og derved lette fosterets optagelse af protein.

Skønt *Buglia* og *Politi* ikke har arbejdet med rene aminosyrer og ej heller gjort aminosyrebestemmelser, men restkvælstofbestemmelser, tyder deres forsøg dog stærkt paa, at aminosyrerne gaar over i fostret, hvad man ogsaa ifølge deres krystalloide natur skulde vente.

Men hvilke kræfter bevirker normalt aminosyrernes overgang? Man har forsøgt at kaste lys over denne sag ved at gøre samtidige bestemmelser af aminosyrerne hos m. og f. lige efter fødslen, idet man fulgte det ræsonnement, at hvis aminosyrekoncentrationen var højst hos m. eller lige stor hos m. og f., kunde overgangen forklares ved en diffusion, hvis f.'s aminosyreindhold var størst, maatte man (*Murlin*) tro, 1) at aminosyrerne var paa vej fra f. til m., eller 2) at de produceredes i placenta eller 3) at en selektiv placentarvirksomhed var igang.

Morse har efter *v. Slyke*'s metode undersøgt normale fødendes og nyfødtes blod for aminosyrer. Aminosyreindholdet hos m. er ens i svangerskabet, ved fødslen og i puerperiet. De sammenlignende bestemmelser er gjort 18 gange paa totalblod og 6 gange paa plasma, og i begge tilfælde er fosterets aminosyreindhold gennemsnitlig over 2 mg % over moderens. I de 18 tilfælde findes 14 gange det højeste tal hos fosteret, 1 gang fuldstændig ens værdier og 3 gange smaa differenser i m.'s favør, højest 1,5 mg%. Gennemsnitsdifferensen er 2,1 mg%. Hvad plasmabestemmelserne angaar, ligger overalt det højeste tal hos fosteret, differensen er i gennemsnit 2,7 mg%. *Morse* meddeler endvidere 2 tilfælde, hvor der af ukendte aarsager er forøget aminokvælstof hos de fødende, henholdsvis 21,6 og 21,4 mg %. De tilsvarende værdier for fostrene ligger ved 21,6 og 24,4.

Hellmuth's[1] undersøgelser efter Folin's metode falder i traad med *Morse*'s. Der findes ingen afvigelser fra de normale tal (5—11 mg %) hverken i begyndelsen af svangerskabet, i slutningen af svangerskabet, ved fødslen, i puerperiet eller i pathologiske tilfælde (cystopyelitis, eklampsi). Hos 63 undersøgte fødende fandtes 5 gange ens værdier hos m. og f., i alle de andre tilfælde højeste værdi hos fosteret, saaledes at differensen maximalt var 4—5 mg % amino-N, i gennemsnit 2,2 mg %.

Bock samt *Morel & Mouriquand* har paa mindre materialer gjort undersøgelser, hvis resultater gaar i samme retning som *Hellmuth*'s[1] og *Morse*'s.

De nyere anskuelser, som man paa grundlag af de udførte under-

søgelser er kommet til, varierer meget. *Hofbauer* fastholder i en artikel fra 1924 sin teori om nedbrydningen til albumoser og den paafølgende synthese i placenta, mens *v. Oettingen*[3] (1928) mener, at villi chorii optager aminosyrer fra moderens blod og opbygger dem til foetal æggehvide.

Hellmuth[1] hævder, at aktiv cellevirksomhed spiller en rolle ved aminosyrernes overgang — ligeledes *Strachan* som fremhæver, at *Morse's* undersøgelser tyder paa, at placenta ikke alene er i stand til at absorbere aminosyrerne, men ogsaa til at forhindre dem i at undslippe fra fosteret.

Morse og *Slemons* anfører, at fosterets højere aminosyreindhold gør, at man maa antage, at en eller anden proces foruden diffusionen gør sig gældende, fænomenet benævnes „absorption", et fænomen, der senere skal blive diskuteret. Med hensyn til den mulige æggehvidesynthese i placenta erklærer *Slemons*[3] kategorisk: „at present, there is not the slightest excuse for assuming that the placenta synthesizes protein for the foetus".

2. Egne undersøgelser.

A. Analysemetoden.

Man har anvendt *Folin's*[1] kolorimetriske metode til bestemmelse af aminosyrekvælstof i blodet, beroende paa, at β-naphtochinonsulfonsurt natrium giver en intens og stabil farvereaktion med aminosyrernes frie aminogrupper. Urinstof, urinsyre, kreatin, kreatinin og hippursyre giver ikke reaktion med stoffet, ammoniak derimod reagerer, men da dette kun findes i minimale mængder i blodet, kommer det ikke til at influere paa aminosyreanalysens resultat.

Fremgangsmaaden er den, at man ved fældning a. m. *Folin* med $^2/_3$ n svovlsyre og 10 % natriumwolframat skaffer sig et proteinfrit blodfiltrat, hertil sætter β-naphtochinonsulfonsurt natrium i bestemt alkalinitet og lader det staa til næste dag, for at farven kan udvikle sig. Derefter tilsættes en særlig eddikesyre-natriumacetatopløsning for at forstærke den dannede farve og en 4 % natriumthiosulfatopløsning, som bortskaffer det uomdannede β-napht. Man sammenligner nu i et kolorimeter de prøver, der skal undersøges med en opløsning indeholdende en kendt mængde aminosyrekvælstof og regner sig derefter til resultaterne.

Metoden er meget bekvem og hurtig, nøjagtigheden fremgaar af de nedenfor anførte tal:

Dobbeltbestemmelser paa menneskeblod

1)	6,3
	6,7
	7,0
	6,4
	6,5
2)	8,3
	7,8
	7,7
	8,0
	7,9

Da der til fremskaffelsen af de til analysen nødvendige 5 cm^3 filtrat gaar mindst 1 ccm blod, har man ikke kunnet gøre dobbeltbestemmelser, men for det første maa analysen anses for saa enkel og sikker, at dette ikke spiller nogen rolle, for det andet har man en slags kontrol over bestemmelsernes rigtighed, naar de lader sig indordne paa en kurve af en typisk form.

Den omstændighed, at der ikke i *Folins* originalafhandling er angivet nogen bestemt grænse for den mængde aminosyre, man kan bestemme ved hjælp af det tilsatte reagens (1 cm^3 ½ % opløsning af β-naphtochinonsulfonsurt natrium) bevirkede, at jeg, før jeg blev opmærksom paa, at der var en saadan grænse, udførte en række aminosyrebelastninger paa gravide og ikke gravide kaniner og kom til det resultat, at den intravenøse belastningskurve stiger brat til ca. 20 mg % aminokvælstof og bliver paa denne værdi i flere timer. Da jeg opdagede fejltagelsen, anvendte jeg fremtidig til de analyser, hvori jeg formodede, der var et højt aminosyreindhold, en mindre mængde filtrat, f. eks. 2 cm^3 fortyndet op til 5 cm^3 med vand, og ved at tage hensyn hertil ved udregningen af resultatet, fik jeg langt højere tal end de 20 mg %. Det blev da nødvendigt at kassere en del af de udførte forsøg, revidere andre og desuden gøre en del nye. De korrigerede forsøg er nogle forsøg, hvori fosterkurven laa under 20 mg % og derfor var rigtig. Moderens kurve er saa erstattet med en kurve, opnaaet ved blodprøvetagning fra en anden kanin efter injektion af samme mængde aminosyre pr. kg som i den første. Selvfølgelig maa disse to, paa forskellige dyr fundne kurver betragtes med forbehold, men da de dog kan give visse oplysninger, er de taget med.

B. Dyreforsøgene.

Forsøgene er dels udførte paa plasma dels paa totalblod. I relationen mellem moder- og fosterkurve gør dette tilsyneladende ingen forskel. De valgte aminosyrer er glykokol, alanin, glutaminsyre og

asparaginsyre, saa at vi har to relativt lavmolekylære og to relativt højmolekylære aminosyrer. (Glykokol 75, alanin 89, asparaginsyre 133, glutaminsyre 147). Forsøgene omtales ikke som de hidtil meddelte forsøg i nummerorden, d. v. s. i den orden, hvori de er udført, da den første serie først blev revideret ved nye forsøg, efter at man i mellemtiden havde arbejdet med NaCl og urinstof og nummerordenen derved blev forstyrret. Man finder det mest overskueligt at nævne forsøgene i grupper svarende til de forskellige aminosyrer, glykokol, alanin, asparaginsyre, glutaminsyre.

Forsøg XXIII. Injektion af 4 gr glykokol i 2,8 kg drægtig kanin.
(0,27 gr N pr. kg.)

Moderens kurve er taget fra nedenstaaende forsøg XLVIII. Analyserne foretagne paa plasma. Kaninen har samlet til rede, ungerne ca. 10 cm, alle levende.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	Indgreb	mg % Amino-N.
		9,20	Urethan.	
			Kanyler indlægges.	
1	F	10,25		9,0
2	M	10,26		6,5
		10,34-36	Injektion af 4 gr. glykokol i 20 cm^3 vand.	
3	F	10,40		11,5
4	F	10,58		10,2
5	F	11,25		14,7
6	F	12,15	Nakkestik.	19,8

Forsøg XLVIII. Injektion af 2,4 gr glykokol i 1,7 kg kanin.
(Korrektion til forsøg XXIII.) Injektion og prøvetagning paa ørevenerne, kaninen dræbes ikke. Analyserne udførte paa plasma.

Analyse nr.	Kl.	Indgreb	mg % Amino-N.
1	2,45		6,3
	2,47-50	Injektion af 10 cm^3 24 % glykokol.	
2	2,51		52,3
3	3,20		39,0
4	3,45		32,8
5	4,45		26,2

Paa kurven ses, at fosterets begyndelsesværdi ligger højere end moderens, ligesom fundet ved undersøgelser paa mennesker. M.'s bratte stigning ved injektionen følges af et først hurtigt, senere temmelig langsomt fald, og f.'s kurve begynder straks efter injektionen at stige og vedbliver hermed, til grænsen for analysen er naaet, ved 20 mg %[1]). Glykokol gaar altsaa over i fosteret efter en jævnt stigende kurve, tenderende mod koncentrationsudligning.

---

[1]) Det er altsaa meget muligt, at den sidste fosterværdi er noget for lav.

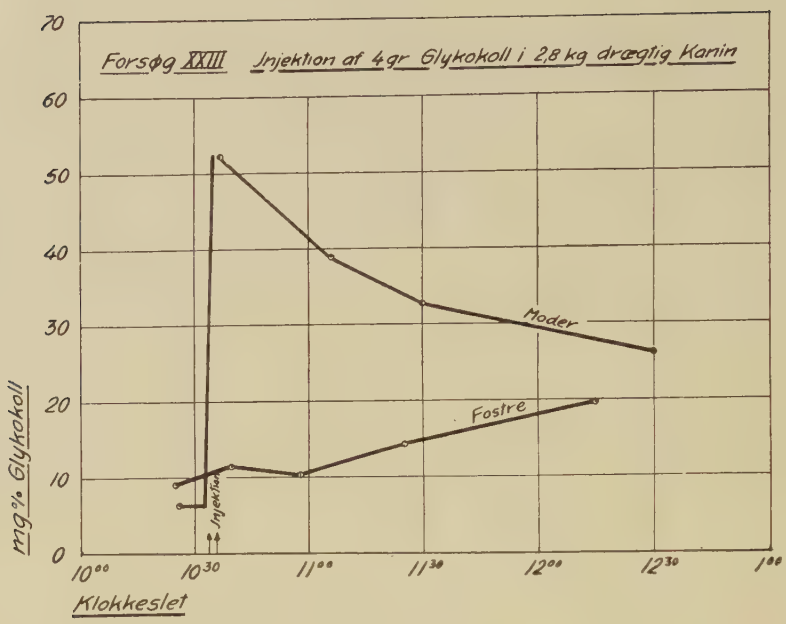

Fig. 21.

Forsøg LVIII. Injektion af 2,5 gr glykokol i 2,6 kg drægtig kanin.
(0,19 gr N pr. kg.)

Kaninen bedækket ca. 1 maaned før forsøget, samler til rede, ungerne er levende, ca. 10—11 cm lange. Analyserne er udført paa totalblod.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	Indgreb	mg % Amino-N.
		11,30	Urethan 2 gr pr. kg. Indlæggelse af kanyler.	
1	M	12,30		7,2
		12,33-37	Injektion af 2,5 gr glykokol i 15 cm^3 H_2O	
2	M	12,38		70,5
3	M	13,10		45,1
4	M	13,40		37,8
5	F	13,45		16,7
6	M	14,15		33,8
7	F	14,18		19,2
8	M	15,25		25,5
9	F	15,30		21,8
10	F	15,45		23,4
11	M	16,00	Nakkestik.	24,8

I dette forsøg har man ventet over en time efter injektionen, før man udtog første foster for at faa slutningen af kurven med. Man ser, hvordan fosterets kurve ganske langsomt bliver ved med at stige, indtil m.'s kurve er naaet efter ca. 3 timers forløb.

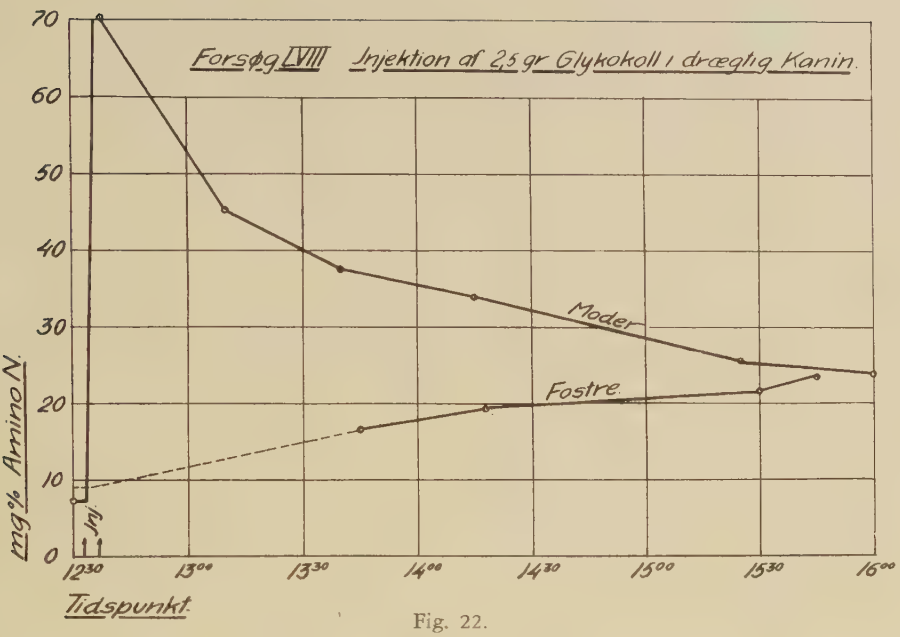

Fig. 22.

Forsøg LIX. Injektion af 2,5 gr glykokol i 3,1 kg drægtig kanin.
(0,15 gr N pr. kg.)

Bedækningsdato ukendt. Kaninen samler til rede. Ungerne 10—11 cm store, alle levende. Analyserne er gjort paa totalblod.

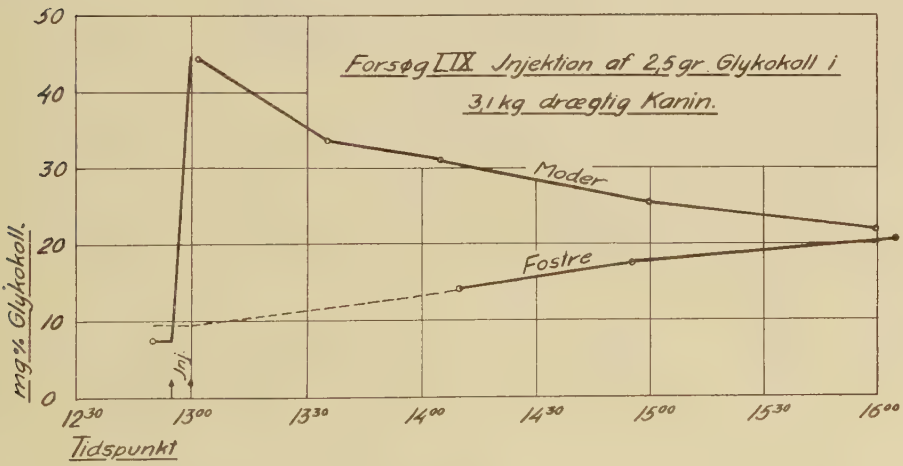

Fig. 23.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	Indgreb	mg % Amino-N.
		11,30	Urethan 2 gr pr. kg. Kanyler indlægges.	
1	M	12,55		7,7
		12,56-13,00	Injektion af 2,5 gr glykokol i 15 cm³ vand.	
2	M	13,02		44,6
3	M	13,35		33,8
4	M	14,05		31,3
5	F	14,10		14,4
6	F	14,55		17,5
7	M	15,00		25,5
8	M	16,00		21,9
9	F	16,05	Nakkestik.	20,5

Kurven viser den samme langsomme stigning, til ligevægt er indtraadt, som vi saa i forrige forsøg.

Forsøg XXX. Injektion af 5,5 gr alanin i 2,8 kg drægtig kanin.
(0,32 gr N pr. kg.)

Man har beregnet svangerskabet galt, idet ungerne ikke er mere end 6—7—8 cm lange. Et par af dem var døde ved udtagelsen og blev ikke anvendt. Den næstsidste analyse indeholder blod fra to fostre, da blodet fra eet foster ikke var tilstrækkeligt. Til analyserne er anvendt plasma. Moderens kurve er med undtagelse af den første værdi, som jo er langt under 20 mg%, taget fra forsøg LI, i hvilket man har injiceret samme mængde alanin pr. kg kanin.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	Indgreb	mg % Amino-N.
		1,30	Urethan 2 gr pr. kg. Indlæggelse af kanyler.	
1	M	2,47		7,7
2	F	2,51		8,9
		2,55-2,59	Injektion af 5,5 gr alanin i 20 gr vand.	
3	F	3,05		12,5
4	F	3,22		15,4
5	F	4,00	Nakkestik.	19,4

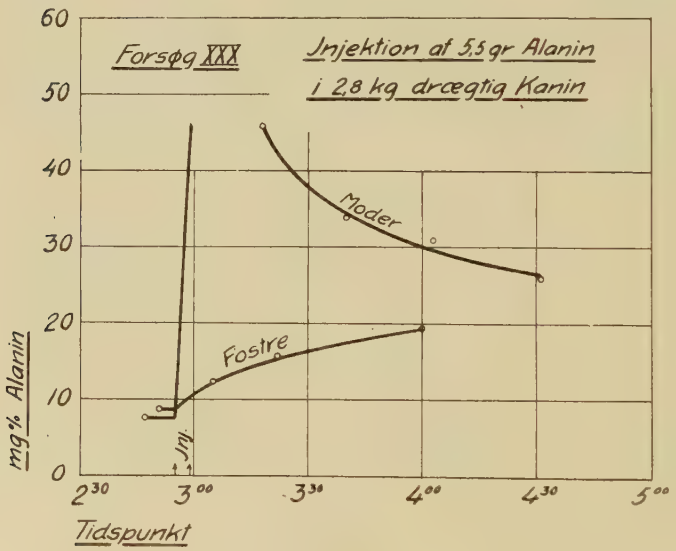

Fig. 24.

Vi ser her den højeste begyndelsesværdi hos f., og efter injektionen begynder der prompte en stigning hos f., der varer til de 20 mg % er naaet. De senere fosterværdier, som ogsaa laa paa ca. 20 mg %, er ikke medtaget, da de sikkert i virkeligheden ligger et — ubekendt — stykke over 20 mg %.

Forsøg L. Injektion af ca. 2,4 gr alanin i 3 kg drægtig kanin.
(0,13 gr N pr. kg.)

Kaninen bedækket 28 dage før forsøget, ungerne levende, ca. 9 cm lange. Man vil injicere 3 gr alanin, som ved opvarmning er opløst i 10 cm³ vand, men noget fældes ud under injektionen, saa at stemplet klemmer sig fast i sprøjten. Det lykkes kun at faa 8 cm³ af opløsningen injiceret. Analysen udførtes paa totalblod.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	Indgreb	mg % Amino-N.
		11,45	Urethan 2 gr pr kg. Indlæggelse af kanyler.	
1	M	1,20		6,6
		1,35-40	Injektion af ca. 2,4 gr alanin.	
2	M	1,40		41,5
3	F	2,00		12,0
4	M	2,02		24,8
5	F	2,30		13,0
6	F	3,15		15,9
7	F	3,33		14,0
8	M	3,35		15,8
9	F	4,00		15,5
10	M	4,03	Nakkestik.	14,8

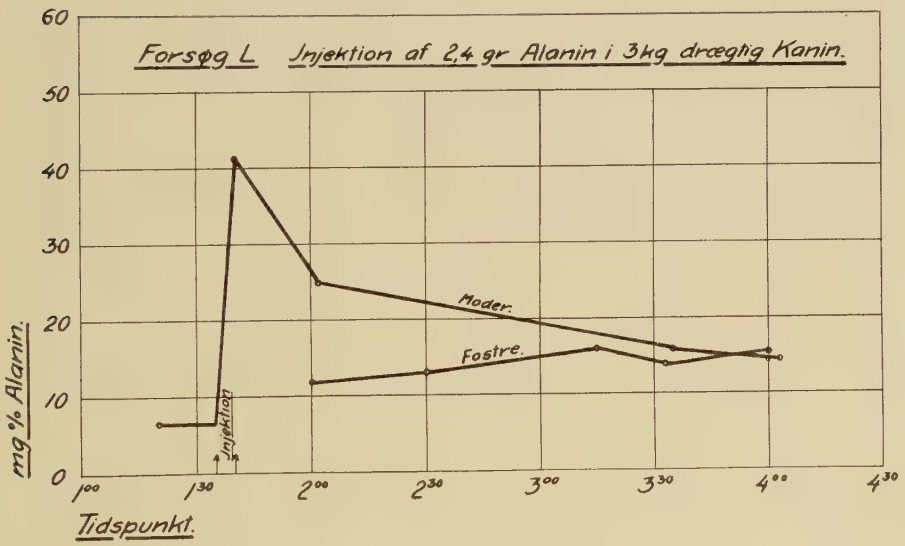

Fig. 25.

Forsøget viser, hvordan koncentrationsdifferensen udlignes fuldstændigt i løbet af godt 2 timer, kurverne krydser hinanden, saa at

fosterets ender højest, differensen er kun 0,7 mg %, altsaa ikke uden for fejlgrænsen, vi kan derfor ikke sige at have iagttaget, om den osmotiske ligevægt mellem m. og f., som indtræder efter injektionen, er forskudt ca. 2 mg % i f.'s favør ligesom før injektionen.

Forsøg LI. Injektion af 4,2 gr alanin i 2,5 kg drægtig kanin.
(0,27 gr N pr. kg.)

Kaninens bedækningsdato ukendt, den samler til rede. Ungerne 9—10 cm, levende. Analyserne udført paa totalblod.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	Indbreb	mg % Amino-N.
		1,00	Urethan 2 gr. pr. kg. Kanyler indlagt.	
1	M	2,40		7,3
		2,44-55	Injekt. af 4,2 gr alanin i 25 cm³ vand.	
2	M	2,55		50
3	F	3,14		28,5
4	M	3,17		46
5	F	3,41		28,5
6	M	3,44		33,8
7	F	4,06		22,6
8	M	4,07		31,0
9	F	4,33		24,3
10	M	4,35	Nakkestik.	26,1

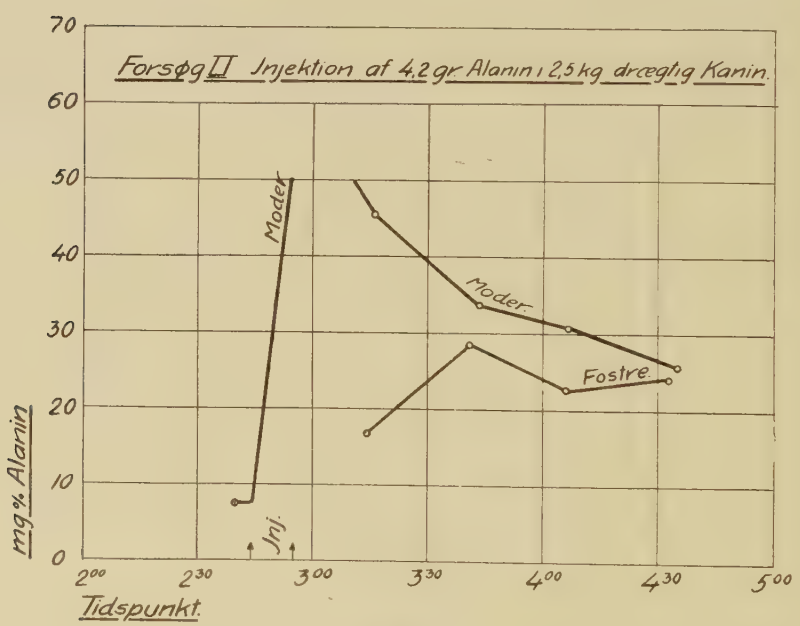

Fig. 26.

Koncentrationen er aabenbart ikke steget lige hurtigt hos alle fostrene i dette forsøg. Begyndelsen af fosterkurven viser os en stejlere stigning end i noget af de andre aminosyreforsøg, derefter kommer et fald og atter en stigning, saa at udligning næsten har fundet sted ca. 1½ time efter injektionens begyndelse.

Forsøg XXXVI A. Injektion af 3,4 gr. asparaginsyre i 2,4 kg drægtig kanin. (0,15 N pr. kg.)

Kaninen bedækket ca. 28 dage før forsøget, ungerne dog ret smaa, 7—9 cm, saa at man til hver af de to første analyser har maattet tage to fostre. Alle ungerne levende. Analyserne foretagne paa plasma. Forsøget korrigeret ved nedenstaaende forsøg XLIX.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	Indgreb	mg. % Amino-N.
		12,30	Urethan 2 gr pr. kg. Kanyler indlægges.	
1	M	3,01		6,3
2	F	3,07		8,2
		3,10-19	Injekt. af 24 cm³ 14,3 % asparaginsyre.[1])	
3	F	3,26		12,0
4	F	3,49	Nakkestik.	12,8

Forsøg XLIX. Injektion af 2,55 gr asparaginsyre i 1,8 kg kanin.

Der indlægges ikke kanyler, og kaninen bedøves ikke. Bestemmelserne er gjort paa plasma.

Analyse nr.	Kl.	Indgreb	mg. % Amino-N.
1	2,57		6,2
	2,59-3,05	Injekt. af 2,55 gr asparaginsyre i 10 cm³ vand	
2	3,15		25,6
3	3,30		19,8
4	4,15		19,2

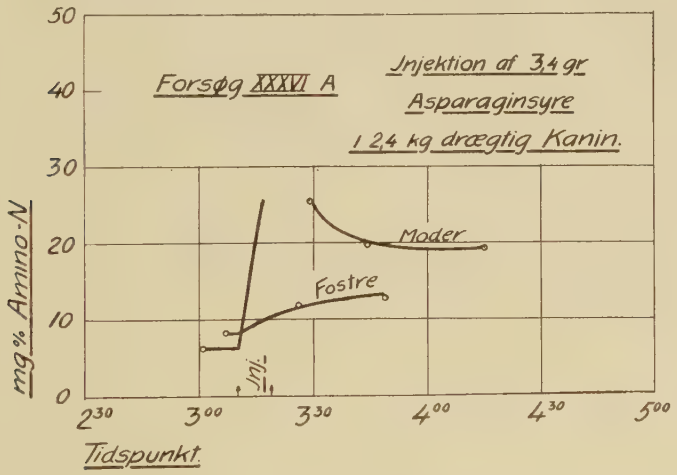

Fig. 27.

[1]) glutaminsyre og asparaginsyre er anvendte opløste i vand under tilsætning af Na_2CO_3 til neutralisation, altsaa som natriumsalte.

Forsøg XXXVII. Injektion af 2,3 gr asparaginsyre i 2 kg drægtig kanin.
(0,12 gr N pr. kg.)

Kaninen bedækket ca. 4 uger før forsøget, fostrene 10—11 cm, alle levende. Analyserne gjort paa plasma. Forsøget korrigeret ved forsøg XLVII.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	Indgreb	mg. % Amino-N.
		8,30	Urethan 2 gr pr. kg.	
1	M	10,20		7,8
2	F	10,24		10,1
		10,28-36	Injekt. af 16 cm³ 14 % opl. af na-asparaginat.	
3	F	11,08		13,6
4	F	11,40	Nakkestik.	18,2

Forsøg XLVII. Injektion af 1,9 gr. asparaginsyre i 1,6 kg kanin.
Ingen narkose eller kanyleindlæggelse. Analyserne gjort paa plasma.

Analyse nr.	Kl.	Indgreb	mg. % Amino-N.
1	12,35		7,7
	12,35-39	Injektion af 9,5 cm³ 20 % na-asparaginat	
2	12,41		38,6
3	12,55		32,3
4	1,30		27,5
5	2,00		21,6
6	2,45		21,6

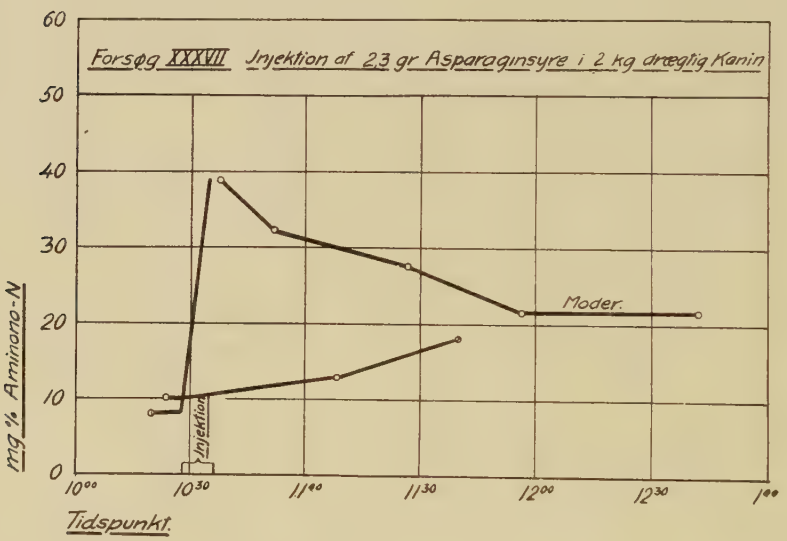

Fig. 28.

Asparaginsyreforsøgene viser os ligesom alanin- og glykokolforsøgene en fosterkurve, der stiger efter injektionen og langsomt nærmer sig moderens kurve tenderende mod udligning af koncentrationsdifferensen. Asparaginsyren synes ikke, trods dens større molekyle, at gaa langsommere over i fosteret end alanin og glykokol.

Forsøg XXVIII. Injektion af 4 gr glutaminsyre i 2,9 kg drægtig kanin.
(0,14 gr N pr. kg.)

Kaninen bedækket 1 maaned før forsøget, ungerne ca. 10 cm, de anvendte er levende. Til analyserne er anvendt plasma. Moderens kurve er med undtagelse af den første værdi taget fra forsøg LIII.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	Indgreb	mg % Amino-N.
		12,30	Urethan 2 gr pr. kg. Kanyler indlægges.	
1	F	14,07		8,3
2	M	14,09		10,8
		14,18-20	Injektion af 20 cm³ 20 % na-glutaminat.	
3	F	14,48		16,1
4	F	15,48	Nakkestik.	18,0

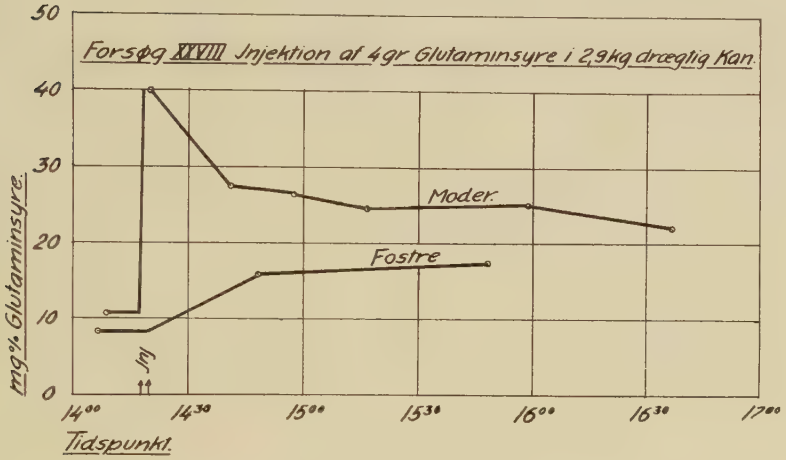

Fig. 29.

Forsøg LIII. Injektion af 4 gr. glutaminsyre i 2,9 kg drægtig kanin.
(0,14 gr N pr. kg.)

Kaninen samler til rede, alle de brugte fostre er levende, 9—10 cm lange. Analyserne udførte paa totalblod.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	Indgreb	mg % Amino-N.
		12,00	Urethan 2 gr pr. kg. Kanyler indlægges.	
1	M	1,18		6,8
		1,25—32	Injektion af 20 cm³ 20 % na-glutaminat.	
2	M	1,33		40,0
3	F	1,52		11,8
4	M	1,54		27,5
5	F	2,08		13,5
6	M	2,11		26,6
7	M	2,30		24,5
8	F	2,38		15,0
9	F	3,10		19,8
10	M	3,12		25,2
11	M	3,50	Nakkestik.	21,8

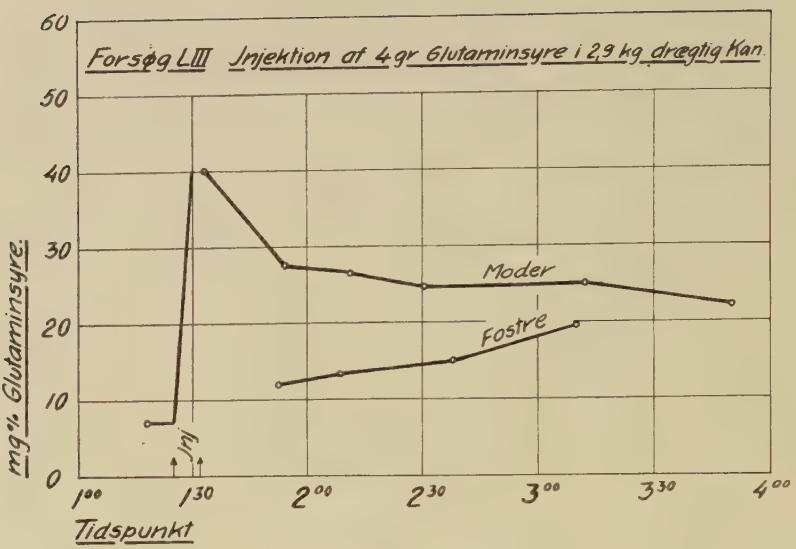

Fig. 30.

Ogsaa i glutaminsyreforsøgene ses en tendens til udligning af den ved injektionen opstaaede koncentrationsforskel. Hastigheden af glutaminsyrens gennemgang gennem placenta synes lige saa lidt som asparaginsyrens hastighed at være mindre end for de lavmolekylære aminosyrers vedkommende.

I forsøg XXVIII har vi en ualmindelig høj udgangskoncentration hos m. 10,8 mg %, og her ligger m.'s værdi over f.'s. Ellers har vi i alle de tilfælde, hvor der er gjort analyse baade hos m. og f. før injektionen den højeste begyndelseskoncentration hos fosteret, gennemsnitlig 2 mg % højere. Dette tal bekræftes af nedenstaaende forsøg, hvor man har udtaget fostre og samtidig gjort analyser paa m. uden at injicere aminosyrer i kaninen og finder differenserne 1,7 og 1,3.

Forsøg LX. Aminosyreanalyser hos drægtig kanin og dens fostre.

Bedækningsdato ukendt. Kaninen samler til rede, fostrene ca. 10 cm lange. Man har det uheld, at da man nogen tid efter udtagelsen af andet foster vil tage nr. 3, viser det sig, at kaninen har født alle resterende fostre.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	mg % Amino-N.
1	M	12,14	7,3
2	F	12,17	9,0
3	M	13,47	7,8
4	F	13,49	9,1

Alt i alt ser vi af aminosyreforsøgene, at *fosterblodets aminosyreindhold normalt ligger højere end moderens, og at der efter en forhøjelse af aminosyremængden hos m., straks begynder en overgang af aminosyrer til f., indtil m.'s og f.'s koncentrationer er ens. Overgangen sker langsomt, idet der som regel medgaar 2—3 timer, inden kurverne løber sammen.* Hvorvidt man efter længere tids iagttagelse vilde se en stigning i fosterkurven til over m.'s værdi, ligesom før injektionen, kan vi ikke udtale os om paa grundlag af kaninforsøgene, men det er vel sandsynligt.

Da den overvægt i amino-N hos fosteret, som ses hos mennesket ved fødslen og hos kaninerne før injektionen, har været anført som et slaaende argument for en vital placentarvirksomhed, fortjener det at overvejes nøjere, om den kunde have andre aarsager end en saadan. En første mulighed, man kunde tænke paa er, at *den ulige fordeling af aminosyrer mellem blodlegemer og plasma, i forbindelse med m.'s og f.'s forskellige plasmavolumen kunde forklare forskellen.*

Fordelingen af amino-N mellem blodlegemer og plasma fremgaar bl. a. af *Morse's* tal, idet han hos f. i totalblod finder 13,2 mg % amino-N, i plasma 10,5 mg %. *Plass & Matthew* angiver hos f. et plasmavolumen paa 53,1, blodlegemevolumen paa 46,9. Blodlegemernes aminokvælstofindhold x, fremgaar da af følgende ligning:

$$13{,}2 = \frac{x \cdot 46{,}9}{100} + \frac{10{,}5 \cdot 53{,}1}{100}$$

$$x = 16{,}2 \text{ mg } \% \text{ Amino-N.}$$

Hvis vi nu gik ud fra, at f.'s plasma var i diffusionsligevægt med m.'s, indeholdende 7,8 mg % aminokvælstof, maatte aminokvælstofindholdet i fosterets totalblod blive:

$$x = \frac{16{,}2 \cdot 46{,}9}{100} + \frac{7{,}8 \cdot 53{,}1}{100} = 12{,}4 \text{ mg } \% \text{ Amino-N.}$$

I m.'s totalblod var der 11,1 mg %, vi ser altsaa, at ved samme koncentration i plasmaet hos f. og m. vil der være en forskel i totalblodet paa 1,3 mg %, men den differens vi finder ved analyserne er en del større (2,1 mg %), og ydermere findes den ogsaa og er endda mere udpræget (2,7 mg %), naar vi gør analyserne paa plasma. Vi kan altsaa ikke benytte det forskellige plasmavolumen som forklaring paa aminosyredifferensen mellem m. og f.

Morse gør opmærksom paa, hvad ogsaa jeg har kunnet bekræfte, at fosterets plasma ofte er farvet p. gr. af en ringe hæmolyse. Ved denne hæmolyse kunde der maaske frigøres aminosyrer, som forøgede fosterets koncentration i forhold til moderens, men *Morse* mener dog ikke, at dette spiller nogen rolle. Stiller vi spørgsmaalet, hvormange, x, af fosterets 46,9 volumenprocent røde blodlegemer skal være hæmolyserede, for at vi skal faa en stigning i plasmaets aminosyrekoncentration paa 2,2 mg %, faas x af denne ligning:

$$\frac{x}{100} \cdot 16 + \frac{53{,}1}{100} \cdot 8{,}5 = \frac{x + 53{,}1}{100} \cdot 10{,}7$$

$$x = 23{,}6.$$

23,6 af fosterets 46,9 vol. % blodlegemer, d. v. s. halvdelen, skulde altsaa være hæmolyseret, for at hæmolysen skulde kunne forhøje plasmaets amino-N 2,2 mg %. Om noget saadant er der naturligvis ikke tale, hæmolysen er ganske ringe, og det lykkes os altsaa heller ikke paa denne maade at give en forklaring paa koncentrationsforskellen.

Det skal lige nævnes, at p. gr. af det forskellige indhold af protein i m. og f.'s blod er plasmaets vandfase forskellig, men at dette dog ikke har nogen betydning for aminosyreindholdet, idet den forskel i vandfasen, det drejer sig om, ligger nede omkring 1 %.

Der er imidlertid to forhold, der ved disse overvejelser fortjener vor opmærksomhed, det ene er peptiddannelsen i blodet, det andet er vævenes af *v. Slyke* benævnede „absorption" af aminosyrerne.

Hvis aminosyrerne har en større tilbøjelighed til peptiddannelse i f.'s blod end i m.'s, vil tensionen af aminosyremolekyler hos f. blive mindre end hos m., men derfor behøver antallet af aminogrupper ikke at blive tilsvarende mindre, og analysen, der saavel efter *Folin's* som efter *v. Slyke*'s metode kun giver os det kvælstof, der findes som frie aminogrupper, vil derfor, selv om det er osmotisk udligning, give os en større aminosyrekoncentration hos f. end hos m.. Naar f. eks. 2 molekyler diaminomonocarbonsyre hos f. sammenknyttes ved en peptidbinding, faar vi i stedet for 2 molekyler diaminomonocarbonsyre med ialt 4 frie aminogrupper 1 molekyle med 3 aminogrupper, tensionen er altsaa nedsat til halvdelen, men det reagerende amino-N kun nedsat til ¾. Selv om der var osmotisk udligning, vilde analysen dog give en større mængde amino-N hos fosteret. Dette er imidlertid ikke en forklaring, men kun en mulighed for forklaring, for vi ved

jo ikke med sikkerhed, at tilbøjeligheden til peptiddannelse er større i fosterets blod end i moderens.

Den anden mulighed for forklaring belyses ved *v. Slyke & Meyer's* interessante forsøg over aminosyrernes fordeling mellem blodet og vævene. Disse forfattere har i deres arbejder over proteinstoffordøjelsesprodukternes skæbne i organismen foretaget paa hunde nogle injektionsforsøg, ved hvilke de har vist, at naar man injicerer aminosyrer intravenøst og derefter bestemmer aminosyrekoncentrationen dels i blodet dels i de forskellige organer (lever, nyre, milt, pankreas, tarm, muskler), faar man adskillige gange højere koncentration af aminosyrer i vævene end i blodet. Koncentrationen er forskellig for de forskellige organer. For musklerne synes der at eksistere et mætningspunkt ved 75—80 mg % aminokvælstof, mens de indre organers optagelsesevne er mere elastisk, saaledes er leverens indhold af amino-N drevet op til 125—150 mg %. Om aarsagen til disse forhold skriver forfatterne selv: „We have stated, that amino-acids entering the blood stream are merely absorbed, without chemical alteration by the tissues. This is a very loose discription of a phenomenon, for which the complete explanation will be far from easy. That the absorbed amino-acids enter into the organic structure of the tissue proteins, however, seems to be positively excluded by the fact, that they can be removed again by such mild means as extraction with, not only hot water, but with cold water or alcohol. Of purely physical explanations, osmosis can be definitely excluded, because the ultimate concentration in the tissues is several times higher than in the blood. That the amino-acids should pass, so to speak, uphill, from a medium where they are dilute to one where they are more concentrated, requires another explanation than mere osmosis. It is possible that, having diffused into the cells, the aminoacids are fixed in a loose moleculer combination by the proteins, as water of crystallisation is held by salt, or as, recording to *Pfeiffer's* recent results, the amino-acids themselves combine with neutral salts such as sodium and calcium chlorides. A second possible explanation wich is not ruled out by the facts is that of the purely physical adsorption, the amino-acids being attracted to the colloids of the tissues by forces of surface tension or molecular attraction, such as enable charcoal or cloth fibres to absorb dyes. We shall, however, leave the solution of this phase of the problem to the future, and merely use the term „absorption" to designate the phenomenon. — — — — — — The absorption of

the amino-acids from the circulation by the tissues although extremely rapid, is never complete, the blood contains 3—8 mg of amino-acid nitrogen pr. 100 cm^3 even after a fast of several day's duration. The amino-acids of the blood appear, therefore, to be *in equilibrium* with those of the tissues, a condition which accounts for all the observed phenomena, and would also account for any transfer of amino-acids which may occur from organ to organ, or from maternal organs to foetus".

Tænker vi os nu en del af blodets aminosyrer tilstede i saa løs binding til blodets kolloider, at de kommer med i filtratet efter fældning med natriumwolframat og svovlsyre, og gaar vi ud fra, at aminosyrernes osmotiske tryk i plasmaet kun er bestemt af de *frie* aminosyrer, kan der godt være osmotisk ligevægt mellem aminosyrerne i m.'s og f.'s plasma, skønt analysen giver større indhold af amino-N hos f. end hos m. — nemlig i kraft af, at *m.'s og f.'s blodkolloider er forskellige* og derfor i forskellig grad formaar at binde aminosyrerne.

Over blodets forskellige fysisk-kemiske forhold hos m. og f. har *v. Oettingen*[2] foretaget en hel række interessante undersøgelser. Først er *sænkningshastigheden* undersøgt, hvorved der i 30 min. hos gravide fandtes en sænkning paa 20 mm mod 3 mm hos nyfødte, et udtryk for en forøget labilitet i m.'s serumæggehvide i forhold til fosterets. Yderligere udsatte *v. Oettingen* plasma fra m. og f. for *opvarmning* til 55^0, *fældning* med ammoniumsulfat, med natriumkloridopløsning og med alkohol, — overalt reagerede f.'s plasma langt trægere end m.'s, og denne forskel skyldtes kun for en del m.'s større fibrinogenindhold, for de samme fænomener gjorde sig gældende, naar man arbejdede med serum. *Overfladespændingen, viskositeten* og *kolloidernes osmotiske tryk* viser ogsaa væsentlige forskelligheder. Ved forsøg over de to sera's evne til at *aktivere den hæmolytiske kobragift,* en funktion, der beror paa serums indhold af lipoider, er fundet, at mens m.'s serum er meget aktivt i saa henseende, formaar f.'s serum ikke at aktivere giften. Fremdeles er den *hæmolytiske og agglutinatoriske evne* særdeles forskellig, svarende til fosterets langt ringere indhold af hæmolysiner og agglutininer. Visse slags slangegift fremkalder en hurtig *koagulation* af blodet, *v. Oettingen* har arbejdet med daboiagift, som viser sig at have en betydelig virkning over for gravides plasma, men ingen over for foetus's, mens omvendt $Ca\,Cl_2$ virker stærkest paa f.'s plasma. *De røde blodlegemers*

resistens overfor hypotoniske natriumkloridopløsninger og over for kobragifthæmolyse er langt større hos f. end hos m., og endelig kan det nævnes, at de to sera viser forskellig evne til at fælde kolloider, f. eks. bromsølv, ud af en opløsning.

Selvfølgelig har vi meget langt igen, før det lykkes os at forklare alle disse fænomener, men de synes klart at vise, at forskellen mellem m.'s og f.'s blodkolloider er saa stor, at det er højst sandsynligt, at stoffer, der optræder i fastere eller løsere binding til blodets kolloider, vil være bundne i forskellig grad i moderens og i fosterets blod. *Vi kan saaledes ikke tillægge den ringe overvægt af aminokvælstof i f.'s plasma nogen afgørende betydning som argument for tilstedeværelsen af en vital funktion i villi chorii.* Af mine egne undersøgelser fremgaar det, at ved en forhøjelse af koncentrationen hos moderen følger fosteret efter, til samme niveau er naaet. Fosterets forsyning med protein foregaar sandsynligvis ved, at aminosyrerne i f.'s blod bindes af dets væv og organer, hvori æggehvidesynthesen finder sted i den kvantitet og kvalitet som de enkelte celler bestemmer, og naar derved aminosyrekoncentrationen falder i fosterets blod, diffunderer der mere aminosyre over fra moderens blod gennem placenta.

NATRIUMKLORID

1. Tidligere undersøgelser.

Ved gennemgang af literaturen viser det sig, at overgangen af salte gennem placenta er genstand for ikke mindre divergerende opfattelser end overgangen af kulhydrater, fedtstoffer og proteiner. Tildels ligger dette i, at de anvendte undersøgelsesmetoder er faa, og at de vundne resultater er fortolket forskelligt af de forskellige forfattere. Undersøgelserne bestaar væsentligt i maaling af det osmotiske tryk ved frysepunktsdepressionsbestemmelse i m.'s og f.'s serum lige efter fødslen, endvidere er foretaget en del sammenlignende kloridbestemmelser hos m. og f., og endelig existerer der nogle faa injektionsforsøg paa dyr.

Disse forsøg foretoges allerede i 1888 af *Cohnstein & Zuntz,* der ved injektion af hypertonisk natriumkloridopløsning i drægtige kaniner og katte fik blodlegemernes antal og hæmoglobinprocent til at stige i fostrenes blod, hvad de tog som et udtryk for en obligohydræmi, fremkaldt ved, at den diffusionsuligevægt som skabtes ved injektionen, atter var ved at udlignes ved en osmose af vandmolekyler over i m. og en tilsvarende diffusion af natriumklorid over i f.. Om natriumkloridets forhold faar vi imidlertid ingen direkte oplysninger, da der ikke er gjort analyser.

I 1901 gjorde *Veit* paa 8 fødende og nyfødtes serum frysepunktsbestemmelse ved hjælp af *Beckmann's* termometer og fandt (ved enkeltbestemmelser) i gennemsnit $\div 0^0.55$ hos m., og $\div 0^0.57$ hos f.. Den største forskel var paa $0^0.052$. *Veit* mente paa grundlag af denne differens at turde slutte, at udligningen af vand og salte mellem m. og f. er inkomplet, og at aarsagen hertil ligger i en sekretorisk virksomhed af de Langhans'ske celler.

Veit's undersøgelser vakte stor interesse, ikke mindst efter at *Hofbauer's* arbejder over placenta's biologi var fremkommet, men for-

skellige andre undersøgere kom dog til afvigende resultater, saaledes *Krönig og Füth,* der ved 5-dobbelte bestemmelser hos 20 fødende gennemsnitlig fandt fuldstændig ens værdier (frysepunktsdepressionen = 0,520) hos m. og f., med afvigelser i de enkelte tilfælde paa højst 2 %.

Ubbels havde fra køer og nyfødte kalve fundet lignende tal, men gjorde tillige kloridbestemmelser i blodet og fandt ogsaa her ens værdier. *Zangemeister & Meissl* fandt i 6 tilfælde mindre kloriddifferenser til begge sider, gennemsnitlig ens værdier, *Stander & Tylor* bestemte den totale askemængde hos m. og f. og sluttede af de lige store askemængder, at udvekslingen af salte maatte ske frit.

I den nyeste tid er diskussionen atter blusset op; *Chappaz* har under titlen „Un coté méconnu dans la physiologie du placenta" offentliggjort 50 cryoscopiske undersøgelser af 1) retroplacentarblod, 2) arterielt og 3) venøst navlesnorsblod og finder gennemsnitlig frysepunktssænkningerne 1) 0,52. 2) 0,54. 3) 0,56. *Chappaz* konkluderer „Le placenta en general, élève la concentration moleculaire du sérum sanguin qui le traverse. Cette concentration, du reste, est encore elevée pendant la traversée foetale".

Rent bortset fra, at det falder vanskeligt at forstaa, hvorledes fosteret skulde forøge saltkoncentrationen i dets eget blod, maa man se med en vis skepsis paa retroplacentarblodsanalyser, for ganske vist vilde det være ideelt, hvis man kunde sammenligne navlesnorsblodet direkte med det blod, der staar i de intervilløse rum, men ved vindingen af retroplacentarblod er det meget vanskeligt for ikke at sige umuligt at være sikker paa, at der ikke sker tilblandinger, f. eks. af fostervand, urin eller vævsvædske.

I et meget stort materiale har *Hellmuth*[3] efter *Whitehorn's* metode undersøgt blodkloridværdierne i armvene- og navlesnorsblod og finder i gennemsnit ens værdier hos m. og f. med afvigelser til begge sider i de enkelte tilfælde paa indtil 6 %. Undersøgelserne er gennemført paa blod, serum og blodlegemer. Senere har *Hellmuth*[1] paa Gynækologkongressen i Leipzig 1929 fremlagt 50 nye tilfælde, hvor totalblodundersøgelserne gav ens koncentration hos m. og f. i 18 tilfælde, større eller mindre afvigelser i m.'s favør i de resterende 32 tilfælde. Parallelbestemmelser i serum, plasma og blodlegemer gav oftest lige store tal for m. og f., men undertiden dog afvigelser til begge sider. *Hellmuth* gør opmærksom paa, at disse tal ikke viser nogen lovmæssig konstant forøgelse af kloriderne i barnets blod ved

fødslen, men udtaler sig dog alligevel for, at en placentar aktivitet er medvirkende ved kloridernes overgang til fosteret.

Omtrent samtidig med *Hellmuth* har *v. Oettingen*[4] offentliggjort et materiale paa 12 tilfælde, hvoraf fremgik, at serums indhold af klorider (*Volhard's metode*) for m. gennemsnitlig var 569 mg % for f. 593,5 mg %. Forskellene var for en del meget smaa, ned til 6 mg %, og i et tilfælde af stærk albuminuri hos m. fandtes serumkloriderne forhøjet lige stærkt hos m. og f. til 610 mg %. De under normale forhold forekommende forskelle, mener *v. Oettingen*, opretholdes af placenta, og *Veit* havde altsaa i virkeligheden ret i sine allerede i 1901 fremsatte anskuelser, der imidlertid, bl. a. af *Krönig og Füth* ikke vurderedes efter fortjeneste. Denne artikel af *v. Oettingen* provokerede *Füth,* der efter 28 aars forløb genoptog sine frysepunktsbestemmelser sammen med *Wirz* og med „sagkyndig hjælp og moderne teknik" undersøgte frysepunktets beliggenhed for det mødrene og foetale serum i 28 tilfælde (armveneblod og navlesnorsblod). 21 gange fandtes samme tal for m. og f., 4 gange smaa differenser, 2 gange differenser paa 0,02—0,03, i gennemsnit for m. ÷ 0^0,5575, for f. ÷ 0^0,5595. Tillige gjordes i 6 tilfælde kloridbestemmelser, hvorved fandtes 593 mgr % hos m., 581 mgr % hos f., største differens paa 43 mgr %. *Füth & Wirz* slutter, at *Krönig & Füth's* undersøgelser har været rigtige, at der virkelig er isotoni mellem m. og f., og at der sker en fri udveksling af salte gennem placentarmembranen. Endelig fremhæver F. & W. nogle muligheder for fejl ved den af de forskellige forfattere benyttede teknik, fejlkilder (særlig nævnes den tid, blodet henstaar inden analysen og en eventuel begyndende hæmolyse i f.'s blod), som maaske vilde kunne forklare de divergerende resultater.

Skønt meningerne altsaa er delte, kan man maaske sige, at den overvejende stemning er for det vitalistiske synspunkt, og *Mayer*[2] resumerer da ogsaa i 1929, efter gennemgang af literaturen om saltenes gennemgang gennem placenta sin opfattelse derhen, at „alles in allem müssen wir mindestens eine Mitwirkung der lebenden Zellen der Chorionzotten, und damit einen komplexen Vorgang annehmen, der aus physikalisch-chemischen Kräften der Flüssigkeiten und vitalen Vorgänge der Zellzwischenmembran besteht".

2. *Egne undersøgelser.*

A. Analysemethoden.

Til bestemmelse af natriumklorid i blodplasmaet er anvendt *v. Slyke & Donleavy*'s metode, beroende paa samtidig fældning af blodets klorider og proteiner med sølvnitrat og pikrinsyre, frafiltrering af bundfaldet og titrering af det overskydende sølvnitrat med kaliumjodid, idet man bruger stivelse som indikator. Stivelsesopløsningen indeholder en vis mængde natriumcitrat, der skal sikre den optimale brintionkoncentration for dannelsen af den blaa stivelse-jodfarve samt natriumnitrit, der skal frigøre jod af kaliumjodidopløsningen.

Bestemmelsen foretages paa følgende maade:

Afmaaling af 1 cm^3 plasma i en 25 cm^3's maalekolbe.

Tilsætning af 5 cm^3 sølvnitrat-pikrinsyreopløsning, omrystning, henstand i mindst 30 min. under jævnlig omrystning.

Filtrering gennem tørt, kloridfrit filter.

20 cm^3 af filtratet afmaales i en Erlenmeyer-kolbe paa 100 cm^3.

Der tilsættes 4 cm^3 stivelse-citrat-nitritopløsning.

Titrering med kaliumjodidopløsning til blivende blaafarvning.

Reagenserne er tilberedt i saadanne koncentrationer, at beregningen bliver meget simpel: 10,15 ÷ det forbrugte antal cm^3 kaliumjodidopløsning giver natriumkloridmængden i mg pr. cm^3, multipliceres med 100 faas antallet af mg %. Dobbeltbestemmelserne ligger med højst 10 mg %'s mellemrum. I forsøgene er anvendt enkeltbestemmelser paa plasma.

Menneskeblod.	mg % NaCl
1)	610
	610
	605
	610
	615
	605
2)	595
	590
	590
	600
	595
	595

B. Dyreforsøgene.

For at finde den passende dosis NaCl gøres et forsøg paa en ikke drægtig kanin.

Forsøg XXXI. Injektion af 1,5 gr NaCl i 1,54 kg kanin.

Analyse nr.	Kl.	Indgreb	mg % NaCl
	13,30	Urethan.	2 gr pr. kg
		Indlæggelse af kanyler.	
1	15,48		595
	15,50-57	Injektion af 10 cm³ 15 % NaCl fra burette.	
2	15,57		850
3	16,17		780
4	16,47		740
5	17,20	Nakkestik.	740

En dosis paa ca. 1 gr pr. kg vil altsaa sikre os en kraftig forhøjelse af natriumkloridkoncentrationen gennem flere timer.

Forsøg XXXII. Injektion af 3,3 gr NaCl i 3,2 kg drægtig kanin. (1 gr pr. kg.)

Bedækningsdato ukendt. Kaninen samler til rede. Den første unge fødes, lige inden man faar givet Urethan. Fostrene 8—9 cm lange, et af dem er dødt ved udtagelsen, dette er ikke taget med til analyse.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	Indgreb	mg % NaCl
1		14,00		540
		14,05	Urethan	2 gr pr. kg
		15,15	Kanyler indlagt.	
2	M	15,15		605
3	F	15,22		555
		15.25-37	Injektion af 22 cm³ 15 % NaCl	
4	M	15,38		845
5	F	15,43		600
6	M	15,50		780
7	F	16,35		730
8	M	16,38	Nakkestik.	750

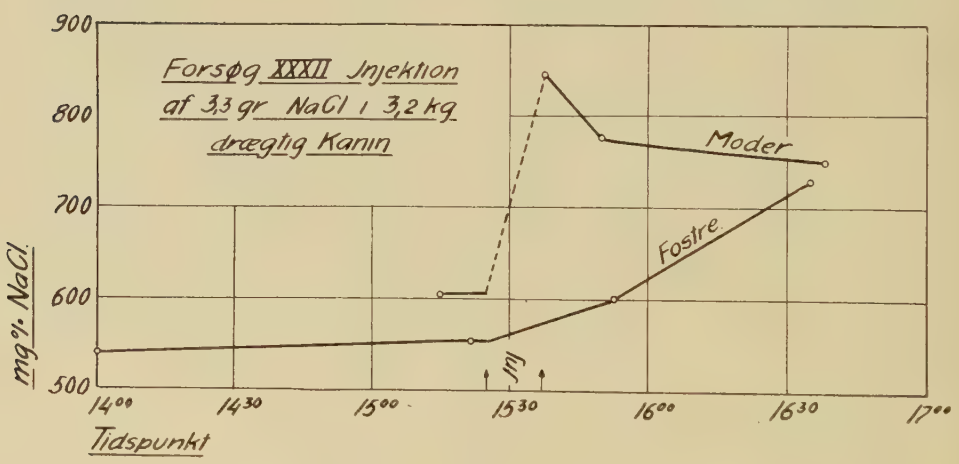

Fig. 31.

Begyndelsesværdierne viser en temmelig stor differens mellem m. og f., vi har dog paa dette tidspunkt kun en enkelt værdi hos m. at støtte os til, *kurven* kender vi ikke, og det er jo muligt, at denne er i stigning allerede før injektionen, og at differensen af den grund er saa stor. Hovedsagen er imidlertid, at efter injektionen begynder fosterkurven at stige, temmelig langsomt, og har 70 min. efter injektionens begyndelse næsten naaet moderens kurve.

Forsøg XXXIII. Injektion af 2,4 gr NaCl i 2,4 kg drægtig kanin.

Bedækningsdato ukendt, kaninen har samlet til rede, men ungerne er for smaa, 7—8 cm lange, maa tages to og to, er alle levende. Man venter med at tage første foster til et stykke tid efter injektionen for at se, om natriumkloridet gaar hurtigere over i fosteret, naar man i forsøgets første del undlader at udsætte uterus for manipulationer, som kunde tænkes at bevirke en hæmning af placentarkredsløbet.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	Indgreb	mg % NaCl
		12,00	Urethan	2 gr pr. kg
			Indlæggelse af kanyler.	
1	M	13,28		620
		13,47-48	Injektion af 16 cm³ 15 % NaCl	
2	M	13,49		855
3	F	13,55		650
	F	13,59		
4	M	14,10		785
5	F	14,15		715
	F	14,18		
6	M	14,32		790
7	F	14,42		760
	F	14,45		
8	F	14,48		755
9	M	15,00	Nakkestik.	750

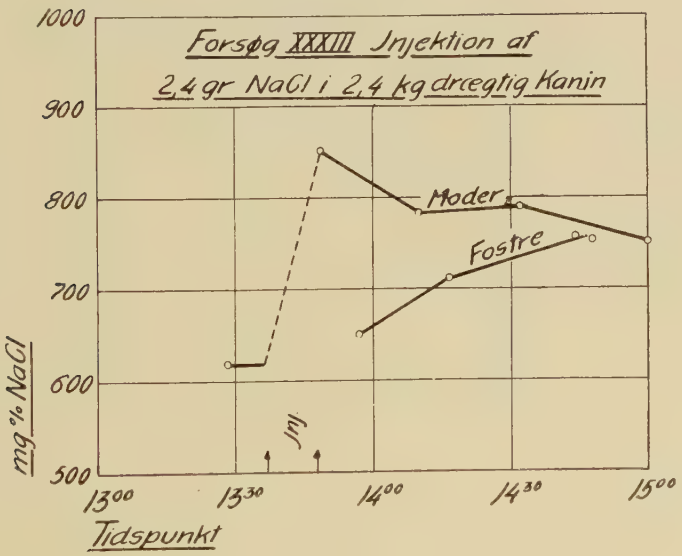

Fig. 32.

Det synes altsaa ikke at give nogen forskel i overgangshastigheden, om man venter i nogen tid efter injektionen med at udtage første foster, idet kurverne ogsaa i dette forsøg naar hinanden efter ca. 70 min.s forløb.

Forsøg XXXIV. Injektion af 2,4 gr NaCl i 2,4 kg drægtig kanin.

Bedækningsdato ukendt, kaninen har samlet til rede. Ungerne er af forskellig størrelse, 8—11 cm, de 4 tages to og to, af de to andre fødes den ene under forsøget og medtages ikke, den anden er stor nok til at faa blod af alene. Alle de anvendte fostre er levende.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	Indgreb	mg % NaCl
		2,00	Urethan 2 gr pr. kg	
			Kanyler indlægges.	
1	M	3,08		660
2	F	3,13		640
		3,19-25	Injektion af 16 cm³ 15 % NaCl	
3	M	3,25		910
4	F	3,32		675
	F	3,36		
5	M	3,38	—	830
6	F	4,13		705
	F	4,17		
7	M	4,22		775
8	M	4,22	Nakkestik.	775

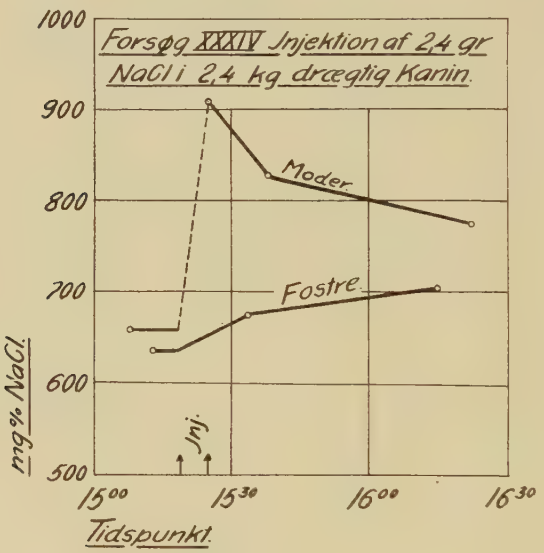

Fig. 33.

Som det ses, er i dette forsøg fosterkurvens stigning ogsaa tydelig, men en del langsommere end i det forrige.

Forsøg XXXV. Injektion af 2,7 gr NaCl i 2,9 kg drægtig kanin.
Kaninen bedækket 4 uger før forsøget, ungerne 10 cm, levende.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	Indgreb	mg % NaCl
		12,15	Urethan 2 gr pr. kg	
			Kanyler indlægges.	
1	M	14,07		605
2	F	14,16		615
3	M	14,19		605
		14,21-33	Injektion af 18 cm³ 15 % NaCl	
4	M	14,34		845
5	F	14,42		710
6	M	14,46		805
7	F	15,02		730
8	M	15,05	Nakkestik.	785

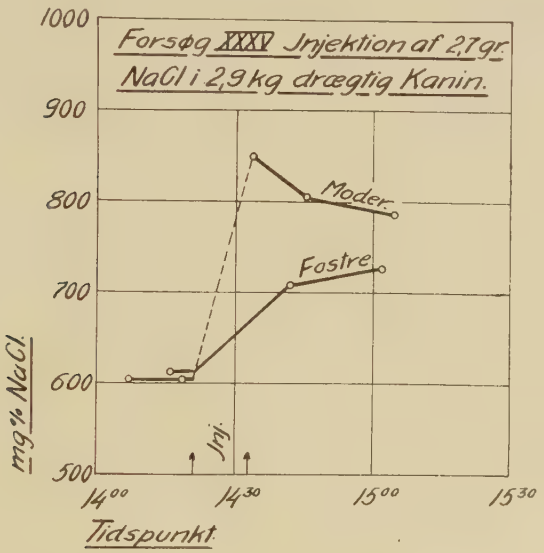

Fig. 34.

Forsøg XXXVI. Injektion af 2,7 gr NaCl i 2,7 kg drægtig kanin.
Kaninen bedækket 27—29 dage før forsøget, ungerne 8—9—10 cm lange, alle levende.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	Indgreb	mg % NaCl
		Ca. 12,00	Urethan 2 gr pr. kg	
			Kanyler indlægges.	
1	M	13,42		625
2	F	13,46		630
		13,48-57	Injektion af 18 cm³ 15 % NaCl	
3	M	13,58		855
4	F	14,06		695
5	M	14,10		800
6	M	14,31		780
7	F	14,33		685
8	F	14,54		720
9	M	14,56	Nakkestik.	765

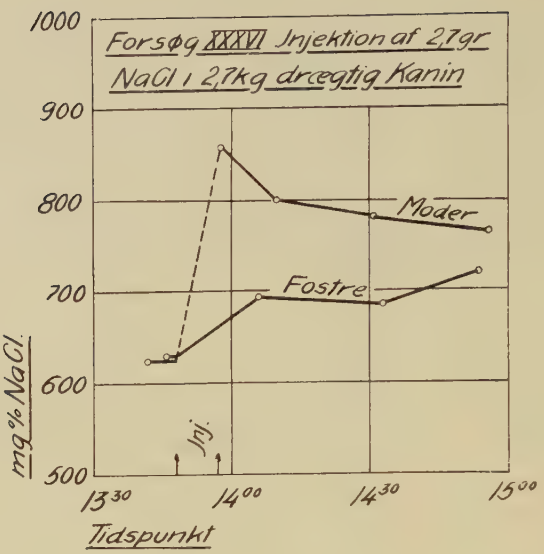

Fig. 35.

I forsøg XXXV og XXXVI ligger begyndelsesværdierne ens hos m. og f.; fosterets kurver stiger straks efter injektionen for at nærme sig moderens, men forsøgene er ikke langvarige nok til at vise os den fulde udligning af koncentrationsforskellen.

Forsøgene har alt i alt vist os, hvordan *natriumklorid vandrer gennem placenta, tilsyneladende uden nogen anden drivkraft end forskellen i tension mellem m.'s og f.'s blod, og der er derfor intet i vejen for at antage, at overgangen sker ved diffusion.* Forsøgene viser os endvidere, at hvis der opstaar en koncentrationsforskel mellem m. og f., vil udligningen ikke ske momentant, som man kunde vente ved et let diffusibelt stof som NaCl, men derimod temmelig langsomt, og dette forklarer, at man ved sammenlignende undersøgelser ved fødslen ikke altid finder ens værdier.

Iøvrigt gælder det her ligesom for aminosyrernes vedkommende, at man har lagt al for megen vægt paa smaa koncentrationsdifferenser mellem m. og f., og i endnu højere grad kan dette siges om de undersøgelser, som omfatter blodets andre salte f. eks. kaliumsalte, fosfater og kalciumsalte, for hvilke man bestemt har hævdet tilstedeværelsen af en regulerende indflydelse fra placentas side, fordi man fandt stofferne i højest koncentration i m.'s blod.

I denne forbindelse maa omtales et arbejde af *Edelstein & Ylppö* benævnet: „Übergang der sogenannten diffusiblen Serumsalze durch

die Placenta", fordi dette arbejde overordentlig hyppigt citeres til gunst for „den vitalistiske teori". Forfatterne gaar ud fra den iagttagelse, at krigsbørnene i henseende til legemsvægt og udvikling ved fødslen ikke viste særlige afvigelser fra fredsbørnene. De mener derfor, at ikke blot fosterets vækst, men ogsaa den placentare udveksling af stoffer følger sine egne love, uafhængigt af moderorganismens tilstand. For at vise dette, gøres sammenlignende undersøgelser paa moderens og fosterets serum. I et efter fældning med alkohol vundet filtrat bestemmes mængden af tørstof, aske, klorider og kalium, hvorved der gennemsnitlig findes 4 % mere aske, 6 % mere klorider og 28 % mere K_2O hos f. end hos m. i et materiale paa 11 fødende. Betragter man de enkelte værdier, synes tallene imidlertid lidet overbevisende. Kloriddifferenserne er for en del meget smaa, saa at de paa et materiale paa kun 11 fødende maa bedømmes med største forbehold, askeværdierne er i 3 tilfælde størst hos m. og i 4 andre tilfælde er differensen mindre end 3 %. Hvad kaliumtallene angaar, varierer de meget stærkt, for m.'s vedkommende fra 0,028 til 0,203, for f.'s fra 0,034 til 0,110, d. v.s. i flere tilfælde overskrides langt den dødelige dosis af kalium i blodet, og man faar mistanke om, at de høje og uregelmæssige værdier skyldes, at der ved hæmolyse er vandret forskellige mængder kalium ud i serum fra de røde blodlegemer[1]), et forhold, der ogsaa kunde forklare, at f.'s gennemsnitstal var højest, da f.'s blod jo er mere tilbøjeligt til hæmolyse end m.'s.

Vi kan altsaa ikke istemme *Edelstein & Ylppö's* konklusion, at ved overgangen af diffusible serumsalte gennem placenta spiller en aktiv virkning af placentarcellerne hovedrollen, og ligesaa lidt føler man sig overbevist af de forfattere, som af forskellen i calcium- og fosforindhold hos f. og m. drager den slutning, at villusepithelet ogsaa regulerer disse stoffers overgang. Disse stoffer er jo i høj grad bundne til blodets kolloider, hvad der gør forholdene vanskeligt overskuelige i betragtning af den forskellighed, som m.'s og f.'s plasma udviser i fysisk-kemisk henseende, og *v. Oettingen*[5], der bl. a. selv har foretaget fosfor- og kalkundersøgelser, og som hidtil energisk har hævdet villusepithelets aktivitet over for fosfor og calcium, er da ogsaa i den allernyeste tid blevet skeptisk: „Insbesondere habe ich erkannt, dass es wohl prinzipiell falsch ist, am Serum zu arbeiten. Das Serum ist ein Kunstprodukt der Gerinnung. Bei der ausserordent-

[1] jfr. Gram, C.: Om Blodets Kaliumindhold. Hospitalstidende 12—15, 148, 1928.

lichen Verschiedenheit des Gerinnungsprozesses im mütterlichen Blute einerseits, im kindlichen Blute andererseits, müssen Seren resultieren, welche in keiner Weise vergleichbar sind. Bei der raschen und intensiven Gerinnung des Schwangerenblutes dürften wesenlich mehr Stoffe aus dem Blute mit herausgerissen werden, als bei der matten, oft nur angedeuteten Gerinnung des kindlichen Blutes. Hierzu kommt, dass bei der ausserordentlichen Resistenzlosigkeit der kindlichen Blutkörperchen beim Gerinnungsvorgang Stoffe in unkontrollierbarer Menge auftreten. So ist nach einer Arbeit von *Tolstoi* bekannt, dass grosse Phosphormengen aus den kindlichen Blutkörperchen austreten, welche vielleicht den hohen Phosphorgehalt des kindlichen Serums mit bedingen. Ich persönlich habe mein Augenmerk auf den Kalkgehalt gelenkt und gefunden, dass der verminderte Kalkgehalt im Schwangereserum sicher zum Teil auf die Verschiedenheit des Gerinnungsvorgangs zurückzuführen ist. Schlüsse aus diesen Untersuchungen auf die Biologie der Placenta zu ziehen, scheint mir, im Gegensatz zu meinen früheren Auslassungen in keiner Weise erlaubt".

Dette lange citat er anført, fordi det synes mig at være af overordentlig interesse, idet her en af „vitalismen"s ivrige forkæmpere selv svinger om og erkender, hvor forsigtig man maa være med at drage slutninger fra en koncentrationsdifferens mellem m. og f. i fødselsøjeblikket til de biologiske processer i villusepithelet, en anskuelse, der tidligere flere gange er hævdet i dette arbejde.

URINSTOF

1. Tidligere undersøgelser.

Der foreligger kun faa dyreforsøg over urinstoffets forhold i moderens og fosterets blod. *Nicloux* citerer *Charpentier & Butte,* der for at undersøge virkningen paa fostrene af experimentel uræmi hos moderen, injicerede urinstof paa drægtige kaniner, dels i massive enkeltdoser, dels i mindre doser 8—10 dage i træk. Det viste sig, at fostrene døde hurtigere end moderen, nemlig ved en koncentration i vævene paa ca. 4 gange det normale. Til sammenligning anvendtes analyser af m.'s blod og muskler, samt af f.'s væv, og tallene kunde f. eks. ligge saaledes: m.'s muskler: 0,056, f.'s væv 0,042, i et andet forsøg 0,054 og 0,086 (som normalt angives 0,012 gr urinstof pr. 100 gr væv), altsaa om ikke helt ens værdier, saa dog tal af samme størrelsesorden.

Senere har *O. Feis* udført et lignende arbejde, der dels gaar ud paa at undersøge den teori, efter hvilken fødselsveernes indtræden skulde betinges af en urinstofophobning i m.'s blod, dels at studere virkningen paa fostrene af uræmi hos moderen. I den første henseende gav forsøgene et negativt resultat, idet der ikke opstod veer, naar m.'s blodurinstof forhøjedes, — i den anden henseende viste det sig, at fostrene efter store urinstofinjektioner hos m. (6—16 gr pr. kanin) døde med forhøjet urinstofindhold. Analyserne er gjort paa hele det sønderdelte foster. Tallene ligger meget uregelmæssigt: ved injektion af 16 gr urinstof i en kanin faas hos fosteret 0,859 %, injiceres 6 gr faas 0,053 % og ved injektion af 6 gr hos en tredie kanin 0,007 %. Hos m. er ikke foretaget analyser.

Alt i alt yder de anførte forsøg ikke meget til belysning af urinstoffets passage gennem placenta, hvorfor nye injektionsforsøg synes vel motiverede.

De tidligere undersøgelser paa menneskemateriale vil blive omtalt i næste kapitel.

2. Egne undersøgelser.

a. Analysemetoden.

Til bestemmelse af blodets urinstofmængde er anvendt *v. Slyke & Cullen's* metode, hvis princip er ved hjælp af urease at spalte urinstoffet til ammoniak og kulsyre og derefter ved udluftning af blodet at binde den dannede ammoniak til en bekendt syremængde, hvorefter man ved titrering kan bestemme, hvormeget ammoniak der er dannet og atter omregne dette til urinstof. Metoden er saa almindelig kendt og skattet, at det synes overflødigt at give en udførligere fremstilling af den. Af hensyn til den nødvendige blodmængde har man maattet nøjes med enkeltbestemmelser. Analysen er i almindelighed udført paa 1 cm^3 blod. En række dobbeltbestemmelser paa en 30 mg.%'s urinstofopløsning laa saaledes:

30,0
31,5
30,0
31,5
30,0
30,0

hvad der giver en fuldtud tilstrækkelig nøjagtighed for vort formaal: studiet af m.'s og f.'s urinstofkurvers indbyrdes forhold.

b. Dyreforsøgene.

I de første forsøg er den passende injektionsdosis bestemt ved injektion paa ikke-drægtige kaniner.

Forsøg XXXIX. Injektion af 0,3 gr urinstof i 2,1 kg kanin. (0,14 gr pr. kg.)

Analyse nr.	Kl.	Indgreb	mg % urinstof
		Urethan	2 gr pr. kg
		Halskanyler indlægges.	
1	15,50		39
	15,55-58	Injektion af 0,3 gr urinstof i 20 cm^3 vand.	
2	15,59		79,5
3	16,15	Prøven gaar tabt.	
4	16,30		54
5	16,45		55,5
6	17,00	Nakkestik.	54

Da man ønsker en betydeligere og langvarigere forhøjelse, injiceres i næste forsøg en større mængde urinstof (½ gr pr. kg).

Forsøg XL. Injektion af 1 gr urinstof i 2 kg drægtig kanin. (1,5 gr pr. kg.)

Analyse nr.	Kl.	Indgreb	mg % urinstof
	13,00	Urethan	2 gr pr. kg.
		Kanyler indlægges.	
1	14,15		42
	14,15-17	Injektion af 10 cm³ 10 % urinstofopløsning	
2	14,17		411
3	14,33		84
4	14,50		87
5	15,15	Nakkestik.	82,5

Her faar vi en forhøjelse til værdier, der i flere timer ligger omkring det dobbelte af det normale. I de følgende forsøg er derfor denne dosis injiceret.

Forsøg XLI. Injektion af 2 gr urinstof i 3,9 kg drægtig kanin.

Bedækningsdato usikker. Svangerskabet bedømt forkert. Ungerne viser sig at være altfor smaa til at faa blod af. Forsøget har ingen interesse udover, at det bekræfter forrige forsøg.

Analyse nr.	Kl.	Indgreb	mg % urinstof
		Urethan, kanyleindlæggelse.	
1	14,58		30
	15,05-10	Injektion af 2 gr urinstof i 20 cm³ vand	
2	15,10		258
3	15,18		121,5
4	15,43		105
5	16,24	Nakkestik.	82,5

Forsøg XLII. Urinstofbestemmelse hos drægtig kanin og hos fostrene.

Ogsaa her er fostrene for smaa, men det lykkes dog at faa tilstrækkeligt blod til en analyse ved at slaa blodet sammen fra alle fostrene. Denne analyse giver samme værdi som moderens.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	Indgreb	mg % urinstof
			Urethan, kanyler.	
1	M	13,35		31,5
2	F	13,35-38		30,0
3	M	13,39	Nakkestik.	30,0

Forsøg XLIII. Injektion af 1,2 gr urinstof i 2,4 kg drægtig kanin.

Kaninen bedækket ca. 4 uger før forsøget, ungerne ret smaa, 8—10 cm lange, alle levende.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	Indgreb	mg % urinstof
		11,30	Urethan	2 gr pr. kg.
			Kanyler indlægges.	
1	M	13,03		31,5
2	F	13,09		34,5
		13,11-14	Injektion af 1,2 gr urinstof i 12 cm³ vand.	
3	M	13,16		132
4	F	13,19		42
5	M	13,31		90
6	M	13,34	Nakkestik.	49,5

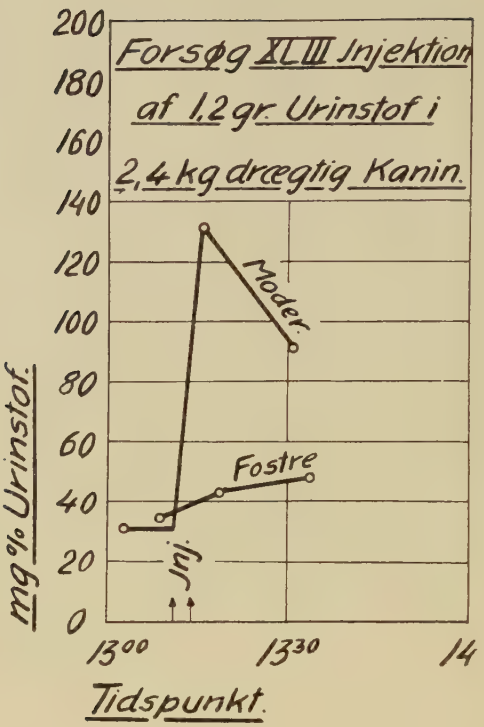

Fig. 36.

Begyndelsesværdierne ligger tæt paa hinanden, straks efter injektionen stiger fosterets kurve, der imidlertid ikke bliver ret lang, da der er saa faa fostre.

Forsøg XLIV. Injektion af 1,4 gr urinstof i 2,8 kg drægtig kanin.
Kaninen bedækket ca. 1 maaned før forsøget, ungerne store, ca. 10½ cm, levende.

Analyse nr.	Moder eller foster	Kl.	Indgreb	mg % urinstof	
		9,30	Urethan 2 gr pr. kg. Indlæggelse af kanyler.		
1	M	11,11		27	
		11,12-15	Injektion af 14 cm³ 10 % urinstofopløsning.		
2	M	11,16		196,5	
3	M	11,36		91,5	
4	F	11,37		52,5	51,0
5	F	11,38		49,5	
6	F	11,58		61,5	
7	M	12,01	Nakkestik.	90	

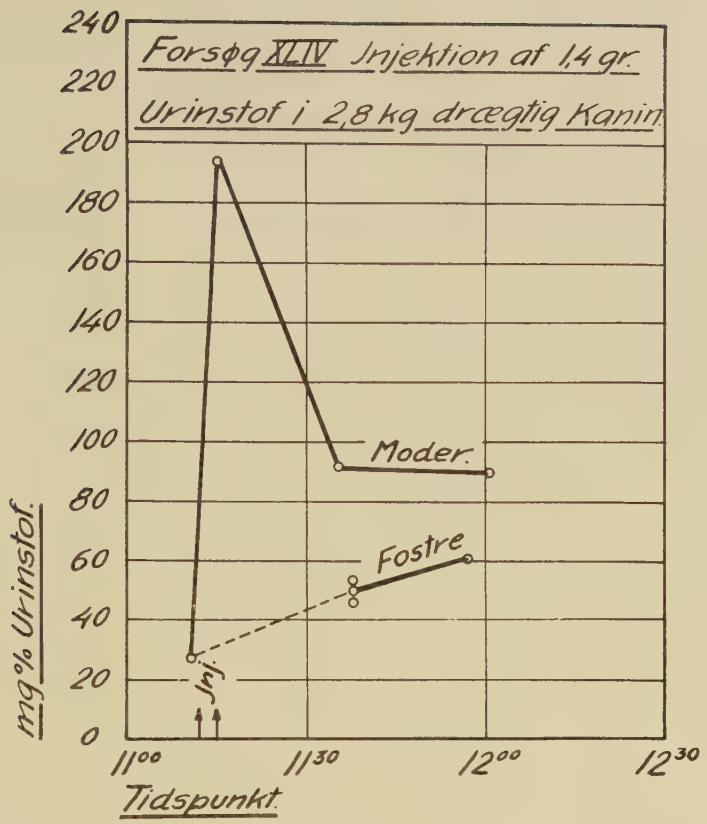

Fig. 37.

Fosterkurven stiger efter injektionen og nærmer sig moderens kurve, men saa langsomt, at der efter ¾ times forløb endnu er 30 mg%'s difference mellem m. og f.

Forsøg XLV. Injektion af 1,25 gr urinstof i 2,55 kg drægtig kanin.

Analyse nr.	Moder ell. foster	Kl.	Indgreb	mg % urinstof
		11,40	Urethan 2 gr pr. kg	
			Kanyler indlægges.	
1	M	13,20		43
		13,25-35	Injektion af 12,5 cm³ 10 % urinstofopløsning.	
2	M	13,40		105
3	M	13,51		99
4	F	13,56		67,5
5	F	14,22		76,5
6	F	14,43		87
7	M	14,48	Nakkestik.	93

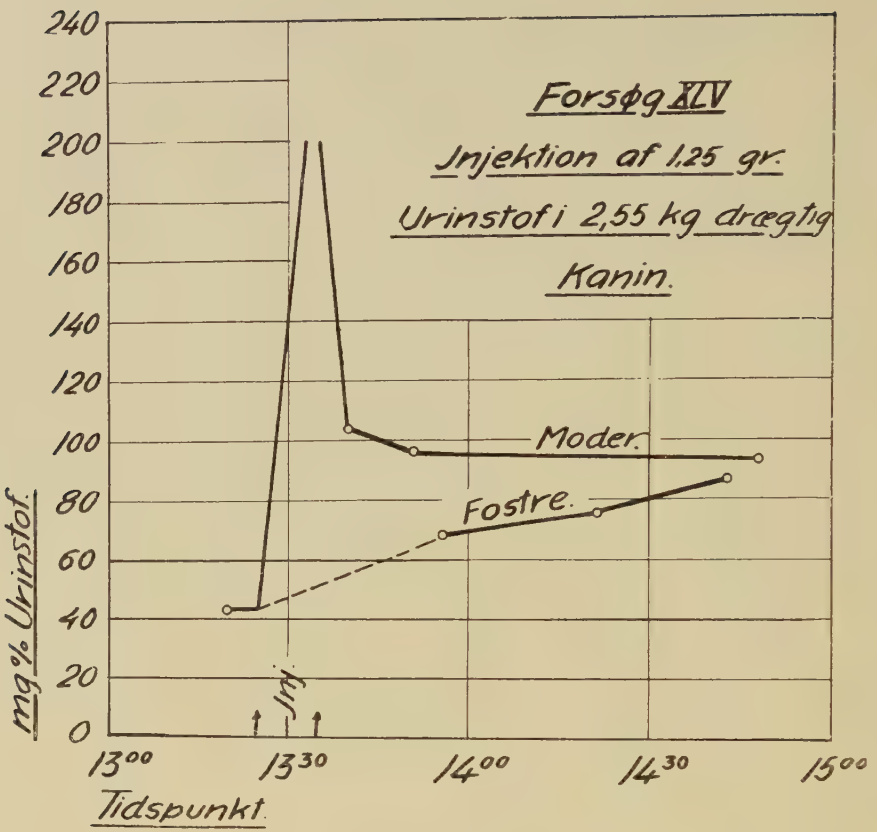

Fig. 38.

Man ser her fosterkurven nærme sig asymptotisk til m.'s kurve, saa at denne næsten er naaet efter 80 minutters forløb.

Forsøg XLVI. Injektion af 1,66 gr urinstof i 3,32 kg drægtig kanin.

Kaninen bedækket ca. 1 maaned før forsøget. Ungerne ca. 10 cm, de 2 sidste skindøde.

Analyse nr.	Moder ell. foster	Kl.	Indgreb	mg % urinstof
		13,30	Urethan 2 gr pr. kg.	
			Kanyler indlægges.	
1	M	15,02		48
		15,06-08	Injektion af 8 cm³ 20 % urinstofopløsning.	
2	M	15,10-11		169,5
3	M	15,33		91,5
4	F	15,40		58,5
5	F	15,52		61,5
6	M	15,54		97,5
7	F	16,11		66,0
8	F	16,15		67,5
9	M	16,20	Nakkestik.	96,0

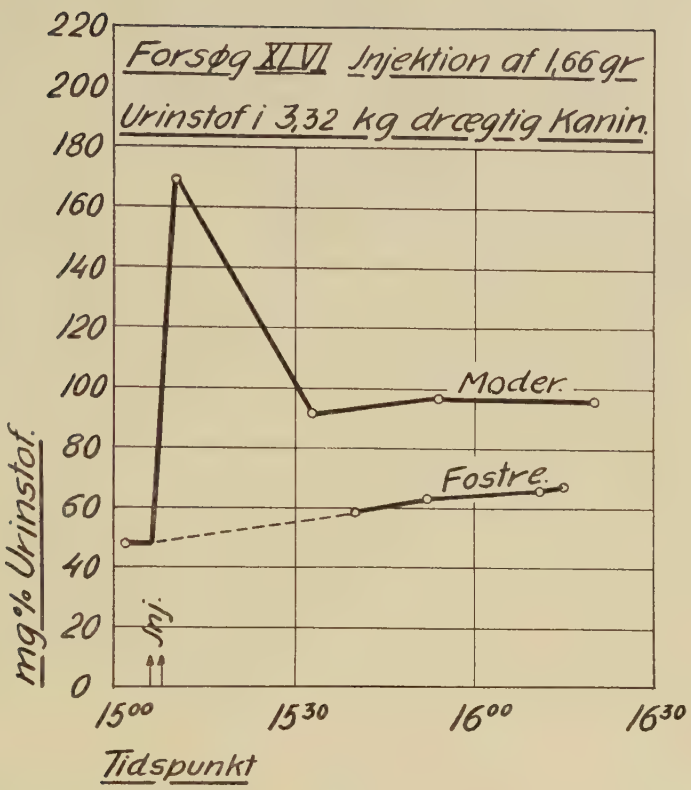

Fig. 39.

I dette forsøg er fosterets stigning saa langsom, at vi endnu 70 min. efter injektionen har en differens paa 30 mg% mellem m. og f., altsaa er overgangen en del langsommere end i forrige forsøg, hvad der dog sikkert skyldes de to sidste fostres daarlige kredsløb. Ved udtagelsen bevægede de sig ikke, respirerede ikke, og cor viste kun svag aktion, da thorax klippedes op.

Det kan ikke nægtes, at der har været uheld ved nogle af disse urinstofforsøg, beregningen af tidspunktet i drægtighedsperioden har flere gange slaaet fejl, og kurverne er ikke alle blevet saa lange, som man kunde ønske. Men alt i alt fremgaar det dog utvivlsomt af resultaterne, at *saa snart m. har faaet sin urinstofinjektion, begynder f.'s koncentration at stige og nærmer sig langsomt m.'s koncentration efter en asymptotisk kurve.*

FORSØG PAA MENNESKER.

A. Glukose.

Oprindelig var det min mening at efterprøve de ved dyreforsøgene fundne resultatet paa mennesker for glukosens og urinstoffets vedkommende, idet forsøgene med disse stoffer skønnedes baade ufarlige og praktisk gennemførlige. Men før forsøgene blev begyndt, fremkom der imidlertid to arbejder af *Naeslund* og *Dahl* over glukosebelastning under fødslen med samtidige blodsukkerbestemmelser hos moderen og fosteret i fødselsøjeblikket. Disse forfatteres resultater synes at samstemme med mine dyreforsøg, og da de grundigt gennemførte undersøgelser efter min mening yder, hvad der kan ydes ad denne vej, har jeg ikke ment det til nogen nytte at fortsætte i samme spor.

Men da de konklusioner, som *Naeslund* og *Dahl* drager af deres forsøg, ikke synes mig helt berettigede, og da endvidere undersøgelserne viser, at glukosen er mindre vel egnet til at demonstrere, hvilke kræfter der behersker et diffusibelt stofs passage gennem placenta, skal forsøgene her omtales nærmere i tilslutning til meddelelsen om urinstoffets forhold hos mennesker.

Naeslund har undersøgt blodsukkeret i m.'s blod, umbilicalvenen og i foetus ved alimentær hyperglykæmi efter indgift af 200 gr glukose. Forsøgene viser, at alimentær hyperglykæmi hos m. fremkalder stigning af f.'s blodsukker, men at stigningen er mindre i umbilicalvenen end i m.'s blod og endnu mindre i f.'s kapillærblod. Jo højere m.'s blodsukker er ved fødselen, jo større differens er der mellem dette og fosterets. Blandt de tilfælde, hvor fødselen er indtraadt kort (indtil ca. 100 m.) efter at pt. har faaet glukose, ligger de højere værdier hos moderen og de store differenser mellem m. og f., i de tilfælde, hvor fødselen er indtraadt senere, har man lavere værdier og smaa differenser.

Naeslund konkluderer: „It would seem, therefore, that in hyperglykæmia *some regulating factor is present in the placenta* and possibly also in the foetal liver, serving as a bar to too great an influx from mother to foetus."

Paulli Dahl sætter sig ogsaa den opgave at undersøge, hvorledes blodsukkeret passerer placenta, og finder, ligesom *Naeslund,* at den bedste maade at afgøre, om placenta har en regulerende kraft, er at forøge m.'s blodsukker for derefter at se, om umbilicalveneblodsukkeret stiger.

I de sidste seks uger af graviditeten finder *Dahl* normale eller subnormale blodsukkertal. Blodsukkeret stiger ved fødslen, specielt har Dahl smukt vist en stigning under den enkelte ve. Efter indgift af 60 gr glukose findes en stærk stigning hos moderen, en mindre stærk stigning hos fosteret, og *forskellen mellem det mødrene og det foetale blodsukker ved alimentær hyperglykæmi er større end ved normale fødsler.* Heraf slutter nu *Dahl* i lighed med *Naeslund,* at „Es scheint dann, dass die Placenta für die Passage der zu hohen Blutzuckerkonzentrationen ein Hinderniss ausübt, wenn sie doch in einzelnen Fällen die Passage von sehr hohen Konzentrationen erlaubt".

Det er denne konklusion, der synes uberettiget, for det fremgaar ikke af *Naeslunds* eller *Dahls* resultater, at placenta har nogensomhelst regulerende virkning paa overgangen af sukkeret, udover det at passagen gennem placenta tager en vis tid. De to forfatteres tal forstaas udmærket ud fra den antagelse, at sukkeret gaar gennem placenta simpelthen ved en *langsom diffusion.* Hvis der gaar tilstrækkelig lang tid, vil fosteret kunne komme op paa ubegrænset høje værdier, i mine forsøg steg saaledes fostrenes blodsukker til over 400 mg%.

Det blod, der er i villi chorii's kapillærer i et givet øjeblik, modtager ved diffusion sukker fra det hyperglykæmiske blod i de intervilløse rum, men faar dog ikke tid at komme op paa *samme* koncentration, inden det atter strømmer bort. Det strømmer til fosteret gennem vena umbilicalis, der altsaa viser en hyperglykæmi, men mindre end moderens. I fosterets lever aflejres en del glukose som glykogen, i organerne aflejres maaske noget som fedt og noget vil forbrændes. Arteriae umbilicalis indeholder derfor betydelig mindre glukose end venen (*Revecz & Turolt*), men er dog alligevel noget hyperglykæmiske. „Næste gang" dette blod har passeret villi, kommer det tilbage med noget højere blodsukker end før og saa fremdeles. Den

hastighed, hvormed navleveneblodsukkeret stiger, kommer da for det første til at afhænge af diffusionshastigheden gennem syncytialmembranen og blodstrømmens hastighed i de intervilløse rum (se senere), men tillige af, hvor meget fosterets lever og andre væv optager og hvor meget der forbrændes, størrelser, der maa formodes at kunne variere betydeligt.

Jo hurtigere og højere m.'s blodsukkerkurve stiger, des længere vil det vare, før udligning finder sted. At differensen mellem m. og f. er større efter indgift af 60 gr glukose end under normale forhold, skyldes at der til den fysiologiske stigning i uddrivningsperioden er adderet en yderligere stærk stigning, hvorfor fosterets kurve endnu vanskeligere end ellers kan følge med.

Hvis man kunde faa moderens kurve til efter en stærk stigning at danne plateau i nogle timer, indtil barnet var født, vilde man efter al sandsynlighed se, at fosterets blodsukker var steget op til samme værdi eller lidt under, svarende til forbrænding og aflejring i fosteret paa dette tidspunkt. Men man kan ikke faa en saadan indstilling at se, for *sukkerniveauet er næsten altid i stigning i moderens blod lige før fødselen.* Selv i tilfælde, hvor der efter glukoseindgift længere tid før fødselen er en faldende glukosekurve kort inden denne, vil der i uddrivningsperioden atter komme en stigning, som giver en forskel mellem m. og f.

Hos *Paulli Dahl* findes der imidlertid nogle tilfælde, hvor m.'s kurve har dannet plateau til kort *før* fødselen, og her viser det sig i virkeligheden ogsaa særdeles smukt, hvordan fosteret netop har denne plateauværdi, idet moderens stigning ved fødselens slutning endnu ikke har naaet at gøre sig gældende (Nr. 10, 11 og 38, p. 371).

Vi vil slutte drøftelsen af glukosespørgsmaalet med at referere et arbejde, som *Runge* fremkom med paa gynækologkongressen i Leipzig i maj 1929, og hvori forfatteren fuldstændig deler de synspunkter, der ovenfor er fremsat.

Runge har under fødselen hver halve time givet patienterne 20 gr glukose i te for at faa en vedvarende ensartet forhøjelse af blodsukkeret. Før den første sukkerindgift og intra partum blev m.'s blodsukker undersøgt, og samtidig blev der gjort dobbelt afklemning af et stykke navlesnor, i hvilket man ved punktur fik blod fra arterierne og venen. Man fandt, i overensstemmelse med tidligere forfattere, at f.'s blodsukker steg stejlt, parallelt med m.'s, og at man

altsaa vilkaarligt kan forhøje barnets blodsukkerspejl. Navlevene-blodsukkeret er indtil 50 mg% højere end navlearterieblodsukkeret, hvad *R.* mener hovedsagelig skyldes en hurtig aflejring som glykogen i leveren. Den automatiske forhøjelse af f.'s blodsukker taler efter *Runge* imod en regulation fra placentas side, — han udtaler sig bestemt for en fri diffusion og fremhæver, at ogsaa teleologisk betragtet er en regulation unødvendig, da ved fødselen alle de organer, der staar i kulhydratstofskiftets tjeneste, er fuldt udviklede hos fosteret.

Problemet, taget i dets noget videre betydning, er følgende: naar et diffusibelt stof i moderens blod bringes op paa et højere koncentrationsniveau, vil da koncentrationen af dette stof stige i fosterets blod, indtil den har indstillet sig efter moderens højere niveau? Hvor lang tid vil denne udligning tage? Til belysning af dette spørgsmaal egner som vist glukosen sig mindre godt, fordi man saavel ved fysiologiske forhold som efter belastning har at gøre med en stigende kurve hos moderen.

De første forsøg over stoffers overgang til fosteret, der offentliggjordes i skandinavisk litteratur, var som omtalt udført af *Olow*[2], som havde studeret alkoholens forhold paa dette punkt. Fødepatienter fik alkohol et stykke tid før fødselen. Deres alkoholprocent i blodet synes at kulminere ca. 25 min. efter indgiften. Alkoholen gaar over i fosteret, og jo længere tid der gaar mellem alkoholindgift og fødsel, des nærmere ved hinanden ligger m.'s og f.'s værdier i fødselsøjeblikket; ca. 1 time efter at moderen har faaet alkohol, falder de to værdier sammen. Denne sammenfalden, som viser diffusionen, er imidlertid ikke alene resultatet af en stigning hos fosteret, men ogsaa af et ikke ringe alkoholfald i moderens blod. Hvis moderens kurve i stedet for at falde hurtigt efter kulminationen, havde haft et nogenlunde horisontalt forløb et stykke tid, vilde det sikkert have varet adskilligt længere, inden udligning havde fundet sted.

Efter det i det foregaaende udviklede vil det forstaas, at det til forsøg af denne art maatte være af interesse, om man kunde finde et stof, 1) der forekommer fysiologisk, 2) der efter indgift tilnærmelsesvis danner plateaukurve, 3) der ikke ophobes, omdannes eller forbrændes i organismen og 4) hvis koncentration normalt ikke forandres under fødselen.

Et saadant stof har man i urinstof.

B. Urinstof.

1. Tidligere undersøgelser.

Urinstofundersøgelserne paa mennesker er talrige end paa dyr, ikke mindst fordi blodets urinstofindhold har interesse ved spørgsmaalet om svangerskabsnefriter, eklampsisme og eklampsi, og ligesom det var tilfældet for glukosens vedkommende, giver de forskellige undersøgelser nogenlunde samstemmende resultater:

Hos *normale gravide* findes normale (*Slemons & Morris, Frey*) eller subnormale (*Killian & Shervin, Caldwell & Lyle, Jung*) blodurinstofværdier. *Folin*[2] har undersøgt 100 gravide, hvoraf de fleste klinisk normale, og har fundet meget lave værdier, ca. 5—9 mg% urinstof N., et faktum, som *Folin*[2] erklærer sig ude af stand til at forklare, mens *Hellmuth*[1], der i sine første undersøgelser fandt subnormale, og i de senere normale tal, diskuterer muligheden af, at grunden dertil kan være, at han har arbejdet med forskellige ureasepræparater til sine analyser.

De værdier, man finder *under fødslen,* differerer ikke i normale tilfælde fra dem, man finder i de sidste uger af svangerskabet (*Caldwell & Lyle o. a.*).

Sammenlignende undersøgelser af blodurinstof hos m. og f. i *fødselsøjeblikket* er foretaget adskillige gange, de største og grundigste arbejder skylder vi *Slemons & Morris* samt *Hellmuth*[1].

Slemons & Morris har hos 16 normale fødende gjort urinstofbestemmelse efter *v. Slyke & Cullen*'s metode i cubitalveneblod og navlesnorsblod og har fundet urinstof-N.værdier fra 8,9—14 mg% hos moderen og fra 7,9—13,5 mg% hos fosteret, i gennemsnit 10,5 hos m., 10,4 hos f. Værdierne stemmer parvis temmelig nøje overens, idet den største forskel er paa 1,9 mg% urinstof-N. Endvidere er undersøgt en del tilfælde af komplikationer hos m., ledsagede af forhøjet blodurinstof: toxæmi, syfilis, inkompenseret hjertefejl, og her findes en tilsvarende stigning hos fosteret. Fødslens varighed influerer ikke paa urinstofmængden.

Urinstofprocenten er forhøjet hos fosteret ved asfyxi (daarlig hjertelyd, skindød, indtil 30 mg% urinstof-N) og ved let chloroformnarkose, idet chloroformen synes at give en stigning, først i fosterets, derpaa i moderens blod.

Det er interessant i forbindelse med de i denne artikel meddelte urinstofbelastningsforsøg, at man ved sygdomme hos m., d. v. s. ved

en forhøjelse, der har bestaaet i længere tid før fødslen, har lige store værdier hos m. og f., mens man ved asfyxi og let chloroformnarkose, paavirkninger, der kun har bestaaet en kort tid inden fødselen, har en, undertiden betydelig, differens.

Slemons & Morris tyder de i almindelighed ensartede værdier hos m. og f. som tegn paa, at passagen sker ved diffusion, og *Slemons*[3] udtaler, at *„the nitrogenous waste products make their way through the placenta as freely as if it didn't exist"*.

Hellmuth[1] har i sit materiale paa 132 normale og pathologiske tilfælde udført sine analyser dels efter *Folin-Wu*'s metode i *Strohmann-Flinzer*'s modifikation, dels efter *Folin*'s autoklaveringsmetode. I 82 tilfælde finder han fuldstændig de samme værdier hos m. og f., 50 gange er der forskelle større end 1 mg%, de største paa 12 og 15,2 og 16 mg %. Differenserne var 27 gange i moderens, 23 gange i fosterets favør, og *Hellmuth* kan saaledes, med sit langt større materiale, ikke bekræfte *Howe & Givens,* der har fundet noget højere værdier hos m. i 57 % af deres tilfælde, omend gennemsnitstallene var næsten ens. *Hellmuth* finder for urinsyre og restkvælstof noget lignende forhold som for urinstoffet, aminosyrekoncentrationen er lidt højere hos fosteret, kreatin og kreatinin er ens hos m. og f.. *Hellmuth* slutter nu: „Sicherlich liegen die Vorgänge der regressiven Stoffmetamorphose und der Stoffabgabe des Kindes an den mütterlichen Organismus beim Nichtproteinstickstoff nicht so einfach, wie es auf grund der ersten hierher gehörigen amerikanischen Arbeiten zunächst den Anschein hatte. Die Gesetzt der Osmose und Dialyse werden wohl aller Wahrscheinlichkeit nach die Grundlage für den Ablauf dieser zum grossen Teil kolloidkemischen Vorgänge abgeben. Sie reichen jedoch allein nach unserer Überzeugung nicht zu einer befriedigenden Erklärung der Tatsache aus, dass, abgesehen von Aminosäure-N auch die Konzentration aller übrigen Stoffe in einer beachtlichen Zahl der Fälle voneinander abweicht, und bald im Blut der Mutter, bald in dem des Kindes höher ist. Bei diesen so ausserordentlich mannichfachen und höchst komplizierten chemischen Umsetzungen, werden vielmehr voneinander unabhängige intermediäre Stoffwechselvorgänge in den beiden Zirkulationen und ihre feinere regulatorische Beeinflussing durch die am Ende der Schwangerschaft und unter der Geburt bereits physiologischerweise latent und bei Noxen manifest werdende Insufficienz der mütterlichen und foetalen Niere und Leber voraussichtlich eine ebenso grosse

Rolle spielen, wie das *selbstständig und hochaktiv arbeitende Organsystem der Placenta.*"

Det er nu efterfølgende undersøgelsers maal at iagttage, hvad der sker, naar m.'s blodurinstof vilkaarligt forhøjes under fødslen, for deraf at afgøre, om urinstoffet synes at diffundere over i fosteret, og med hvilken hastighed dette finder sted. Med støtte af disse iagttagelser vil man kunne yde et bidrag til forstaaelsen af, hvorvidt der for urinstoffets vedkommende virkelig kan være tale om en indgriben af „das selbständig und hochaktiv arbeitende Organsystem der Placenta", eller om *Slemons*[3] har ret, og urinstoffet passerer saa frit igennem „as if the placenta didn't exist".

2. Egne undersøgelser.

Fremgangsmaaden: Man udvalgte en passende fødepatient, d. v. s. en normal kvinde, der formodedes at ville føde efter den ønskede tids forløb, tog blodprøve fra ørets kapillærblod og gav hende 10 gr rent krystalliseret urinstof (Kahlbaum) opløst i vand med rigelig tilsætning af hindbærsaft, et korrigens, der næsten fuldstændig dækker urinstofopløsningens salte, bitre smag. Af hensyn til mulig indtrædende opkastning gaves urinstoffet i to portioner med 15—20 min. mellemrum. Hvis der gik længere tid, før fødslen indtraadte, toges nu og da en blodprøve fra moderen, f. eks. hver time eller hver halvanden time, ellers toges først atter blod, naar barnet var født, saa hurtigt som muligt efter at man havde taget navlesnorsblod.

At jugere, hvor længe fødselen vilde vare, viste sig at frembyde visse vanskeligheder. Lettest var det at udpege en patient $\frac{1}{2}$—1—$\frac{5}{4}$ time før fødselen, noget vanskeligere 2 timer, og naar man havde fundet en patient, der „fødte om tre timer", viste det sig kun altfor ofte, at beregningen var fuldstændig forkert, saa at man af den grund maatte kassere forsøget. Ved bedømmelsen støttede man sig til paritetens forhold, den udvendige undersøgelse, veernes styrke og hyppighed, evt. om der var presseveer samt vandets afgang, derimod foretoges exploration i almindelighed ikke, og man maatte saaledes undvære oplysninger om orificiums størrelse.

Materialet er ret ensartet og bestaar af første- og andengangsfødende med normalt svangerskab, naturlig fødsel af levende barn i issestilling, uden narkose, de fleste fastende i adskillige timer før fødslen. Materialet og resultaterne er for oversigtens skyld ordnet

i tabellen fig. 40, men det er dog nødvendigt at gøre nogle supplerende tilføjelser for en del forsøgs vedkommende.

Forsøg I: Det viste sig, at barnet laa i underkropstilling; hvorfor man gjorde episiotomi, fremhjælpning af hovedet og let chloroformnarkose. Barnet var skindødt af 1ste grad, men lod sig meget let genoplive. Baade den lette chloroformrus og asfyxien fremhæves af *Slemons og Morriss* som momenter, der kan forhøje f.'s urinstofkoncentration, men ikke des mindre ligger f.'s koncentration i dette forsøg 7,4 mg % under m.'s koncentration endnu 94 min. efter indgift af urinstof, et vidnesbyrd om, hvor langsomt diffusionen gaar for sig.

Forsøg II: Ved en fejltagelse faar pt. kun 5 gr urinstof i st. f. 10 gr. Da tallene alligevel er af nogenlunde samme størrelsesorden som i de andre forsøg, er forsøget medtaget.

Forsøg III: Dobbeltprøven for m.'s begyndelsesværdi er gaaet tabt. Man har vilkaarligt ansat den til 17 for at danne sig et begreb om stigningen. M. og f.'s koncentration i fødselsøjeblikket, der er det væsentligste, er ikke gaaet tabt, derfor har man ikke kasseret forsøget.

Forsøg V: Der var i dette forsøg en overordentlig ringe stigning, hvori f. tilsyneladende er fulgt med.

Forsøg VI: Det maa bemærkes, at der i svangerskabet var et nyrekolikanfald med afgang af en kirsebærstor sten, men at der senere ingen urinvejssymptomer fandtes. Ved fødslen var urinen normal. Urinstoffet gaves langsomt, da pt. efter at have drukket første halvdel klagede over kvalme, og man frygtede for opkastning. Ialt strakte indtagelsen af de 10 gr urinstof sig over 40 min.

Forsøg VII: Der gaves en let ætherrus. Om den har spillet nogen rolle for urinstoffet, kan man ikke sige. Resultatet frembyder den ejendommelighed, at der er stor forskel paa m. og f., skønt der er gaaet 2½ time efter indgiften.

Forsøg XI: Pt. har tidligere haft syfilis. Wassermannreaktionen er negativ. Pt. har dog faaet antiluetisk behandling i svangerskabet. Urinen gav albuminreaktion, mikroscopi: en del erythrocyter ellers intet abnormt.

Forsøg XVI: Pt. truede med opkastning efter at have drukket første halvdel af urinstoffet, og derfor ventede man ½ time med at

Nummer	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Fødenummer	1459	1470	1469	1483	1488	1499	1520	1525	1533
Alder	21	16	23	26	26	21	28	22	25
Pariteten	I	I	II	II	II	I	II	II	I
Svangerskabet	nat.	nat.	nat.	nat.	nat.	Nyre-kolik-anfald	nat.	nat.	nat.
Tid siden sidste maaltid	12 t.	> 12 t.	> 12 t.	> 12 t.	10 t.	2 t.	2 t.	> 12 t.	> 12 t.
Urin	Spor af alb.	0 alb.	0 alb.	0 alb.	Spor af alb.	0 alb.	0 alb.	0 alb.	0 alb.
Blodtryk	125	110	115	110	115	110	105	110	115
Fødselen	Under-krop	nat.	nat.	nat.	nat.	nat.	nat.	nat.	nat.
Narkose	let chloro-form	÷	÷	÷	÷	÷	let æther	÷	÷
Barnet	skindødt af I. Gr.	1.	1.	1.	1.	1.	1.	1.	1.
Tid mellem indgift og fødsel	94 min.	37 min.	46 min.	28 min.	47 min.	$11^3/_4$ t.	158 min.	52 min.	12 t.
M.'s urinstof før indgift	25,2	18,3	17	19,1	20,4	34,8	18,8	17,3	17,9
M.'s urinstof ved fødselen	48,9	29,9	29,8	28,2	22,9	49,2	39,2	43,6	33,8
F.'s urinstof ved fødselen	41,5	22,0	25,8	19,0	23,1	50,4	28,5	28,9	34,3
M.'s stigning	23,7	11,6	12,8	9,2	2,5	14,4	20,4	26,3	15,9
F.'s stigning	16,3	3,7	8,8	0	2,7	15,6	9,7	11,6	16,4
Særlige bemærkninger		Faar kun 5 gr urinstof.			+ alb. (spor) + en del erythrocyter, faa leucoc. (Kath).	Langsom indgift p. gr. af kvalme.			Fig. 40

X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII	XIX	XX
1536	1552	1562	1602	3	15	103	147	156	184	220
20	21	22	32	17	21	20	30	21	26	27
II	I	I	III	I	I	I	II	I	I	I
nat.	nat.	nat.	nat.	nat.	nat.	nat.	nat.	nat.	nat.	nat.
> 12 t.	$6^1/_2$ t.	$3^1/_4$ t.	> 10 t.	> 12 t.	$3^1/_2$ t.	9 t.	3 t.	$5^3/_4$ t.	> 14 t.	> 12 t.
0 alb.	+ alb.	0 alb.	0 alb.	0 alb.	0 alb.	0 alb.	0 alb.	0 alb.	0 alb.	0 alb.
110	120	125	120	110	130	120	115	105	110	125
nat.	nat.	nat.	nat.	nat.	nat.	nat.	nat.	nat.	nat.	nat.
÷	÷	÷	÷	÷	÷	÷	÷	÷	÷	÷
1.	1.	1.	1.	1.	1.	1.	1.	1.	1.	1.
	27 min.		106 min.	145 min.	140 min.	85 min.	161 min.	242 min.	248 min.	232 min.
20,5	28,8	28,3	19,7	14,0	21,8	13,1	23,7	14,1	19,8	15,4
	49,1		31,5	38,0	38,7	26,6	31,2	34,2	15,2	37,5
	33,9		28,9	35,5	34,2	20,8	30,1	34,5	11,6	35,6
	20,3		11,8	24,0	16,9	13,5	7,5	20,1	19	14,6
	5,1		9,2	21,5	12,4	7,7	6,4	20,4	17,5	12,7
	Syfilis antea W. R. ÷ + en del erythrocyter ÷ cetera.					Langsom indgift p. gr. af kvalme.	Lille opkastning $^1/_2$ t. før fødselen.			Fødsel 1 md. for tidlig.

lade hende drikke resten. Stigningen er derfor noget langsommere hos m. end den ellers vilde være, og f.'s værdi differerer sandsynligvis mindre, end den vilde have gjort ved en stejlere stigning hos m.

Forsøg XVII: En lille hindbærfarvet opkastning ½ time før fødselen.

Forsøg XX: Fødselen indtraf 1 maaned for tidligt, iøvrigt intet særligt.

I alle tilfælde er givet 1 cm^3. Pitucin umiddelbart efter barnets fødsel.

Under betegnelsen „svangerskab naturligt" indgaar nogle tilfælde med opkastning hver dag i svangerskabet, men hvor almentilstanden ikke var medtaget.

Analysetekniken. En Urinstofbestemmelse efter *v. Slyke*'s metode, gentaget adskillige gange i fødslens løb, vilde p. gr. af den nødvendige venepunktur ikke alene være meget besværlig for undersøgeren, men ogsaa i høj grad ubehagelig for pt. Man anvendte derfor *Rehberg*'s mikrourinstofbestemmelse, en overordentlig nøjagtig og simpel metode, hvortil der kun behøves 0,1 cm^3 blod, som kan tages fra ørets kapillærer. Metoden er vistnok ikke almindelig bekendt og skal derfor i korthed beskrives her.

Metoden er en modifikation af *v. Slyke*'s metode, beroende paa urinstoffets omdannelse til ammoniak ved hjælp af urease, paafølgende aeration af ammoniakken over i syre, samt titrering af syreoverskudet.

Reagenser: n/30 NaOH, n/30 H_2SO_4.
0,005 % methylrødtopløsning
50 % kaliumkarbonatopløsning.
Frisk tilberedt 10 % ureaseopløsning (Squibb).

Udførelse: $^1/_{10}$ cm^3 blod tages fra lobulus auris med kapillærpipette og pustes ud i et reagensglas med 1 cm^3 almindeligt vandhanevand, hvormed pipetten skylles et par gange. Derpaa tilsættes 0,2 cm^3 10 % ureaseopløsning, ligeledes i almindeligt vand, samt 1—2 draaber oktylalkohol. Der tilberedes 2 blindprøver. Reagensglassene lukkes og hensættes ca. ¼—½ time ved 37^0—40^0, hvorefter man tilsætter 1 cm^3 50 % K_2CO_3, og nu er prøven færdig til aeration. Imidlertid er syreglassene forberedt. Dise skal være fladbundede og af resistent glas (12×1,6 cm). Man afmaaler 2 cm^3

n/600 H_2SO_4 frisk tilberedt af den n/30 opløsning og tilsætter 1 draabe oktylalkohol. Man forbinder nu reagensglassene ved hjælp af glasrør og gummislanger til aeration, idet man i forbindelsesrørene mellem blodprøveglas og syreglas anbringer et lille stykke vat og sender en kulsyre- og ammoniakfri luftstrøm igennem. Tiden, i hvilken der aereres, er forskellig, *Rehberg* selv har drevet ammoniakken over i løbet af 30—45 min., men tiden afhænger naturligvis dels af væskemængden, dels af luftstrømmens hastighed. Da luften i mine forsøg sugedes igennem væsken ved hjælp af vandtrykket fra de kommunale vandhaner, og da dette tryk i fødselsstiftelsens laboratorium paa 4de etage var overordentlig variabelt, aereredes som regel for sikkerheds skyld i 2½—3 timer. Efter gennemluftningen titrerer man med

Rehbergs mikroburette. Denne bestaar af et kalibreret kapillærrør paa 0,1 cm^3, inddelt i mm^3, saaledes at man kan skønne tiendedele af en mm^3. I den nederste ende er røret udvidet og optages her af en skrue. Denne del af buretten er fyldt med kviksølv, og ved at dreje paa skruen kan man fylde hele buretten med kviksølv. En omdrejning svarer til ca. 4 mm^3. Ved hjælp af denne skrue kan man uddrive saa lille en væskemængde, som man ønsker, men for at den uddrevne mængde ikke skal samle sig til en draabe, lader man burettens spids dyppe ned i den væske, man titrerer. Spidsen er løs og forenes med buretten ved hjælp af en gummislange. Lumen er 0,8—1,0 mm. Under titreringen besørges omrøringen af en luftstrøm fra et fint glasrør, som staar ned i glasset. Man titrerer med n/30 NaOH (overfor hvilken syren er indstillet).

Forskellen mellem det antal mm^3 NaOH, der forbruges til en blindprøve og til en blodprøve, multipliceret med titerfaktoren (d. v. s. 100 divideret med det antal mm^3 NaOH, der svarer til 2 cm^3 n/600 H_2SO_4 = $^1/_{10}$ cm^3 n/30 H_2SO_4) giver antallet af mg urinstof i 100 cm^3 blod.

Metoden har i Rehbergs hænder givet en middelfejl af $\pm$ 0,7 mg% urinstof paa een bestemmelse, men da det er let at opnaa dobbelt bestemmelse, tillader den en bestemmelse med en nøjagtighed af omkring 0,5 mg. Den største afvigelse mellem dobbeltbestemmelser hos Rehberg er 1,4 mg%. Til illustration af den nøjagtighed, metoden gav hos mig, tjener følgende tal, som jeg fik ved gennemprøvningen:

Dobbeltbestemmelser paa menneskeblod: 1) 29,0 / 29,2 / 27,2 / 27,3

2) 17,1 / 17,1 / 16,0 / 17,4

Kendt mængde urinstof, 60mg%: 60,2 / 59,0 / 59,1 / 60,6

Straks efter at prøverne var taget, lagdes de i is. Det er ikke tilstrækkeligt at lægge dem i isskab, glasset maa umiddelbart omgives af isen. Naar den sidste prøve var taget, gik man straks i gang med analyserne. Som regel gjordes dobbeltbestemmelser, paa de lange kurver dog kun for de første og sidste værdiers vedkommende. Oftest gjordes 3-dobbelt bestemmelse af m.'s og f.'s koncentration i fødselsøjeblikket.

Resultater. Figur 41 giver et billede af, hvorledes *de fødendes blodurinstof* forholder sig efter peroral indgift af 10 gr urinstof i

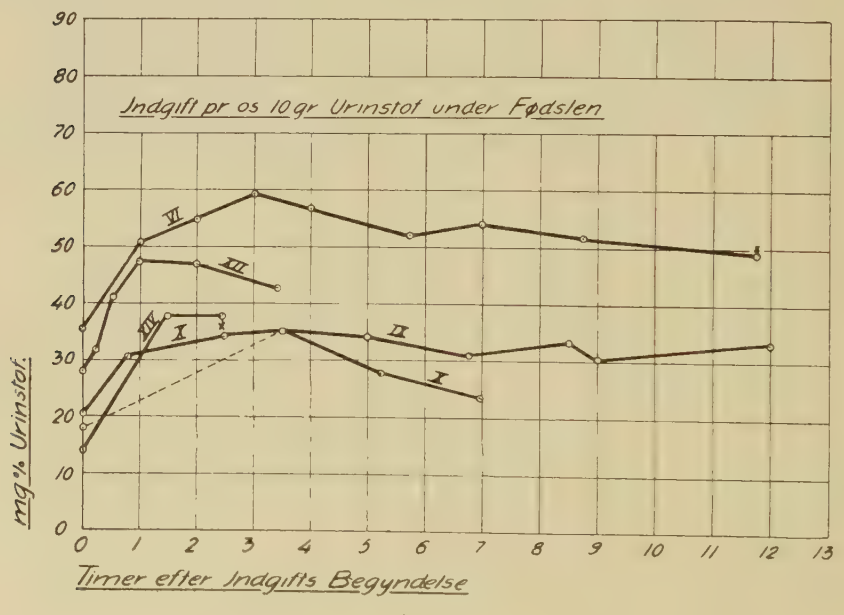

Fig. 41.

et glas vand. Disse kurver viser en stærk stigning i den første time, derefter langsommere stigning og fra ca. 1½ time efter indgiften er der tilnærmelsesvis plateaudannelse, i forsøgene No. VI og IX endog til 12 timer efter, at pt. har faaet urinstof. Selvfølgelig kan man ikke vente, at disse kurver skal forløbe fuldstændig ens, for det første fordi pt.'s vægt og begyndelseskoncentration varierer, for det andet, fordi resorptionen ikke kan antages at forløbe nøjagtig ens hos alle ptt., dels fordi ventriklens fyldningsgrad kan være forskellig *før* de faar urinstof, og dels p. gr. af et moment, som maa tages i betragtning: ventriklens undertiden meget langsomme tømning under fødslen.

I forsøg XVII kom der saaledes 1¾ time efter, at pt. havde drukket det sidste af urinstofopløsningen, en lille hindbærfarvet opkastning, et tegn paa, at vædsken ikke, hvad man kunde vente, var løbet lige igennem ventriklen, men mærkværdigvis havde opholdt sig timevis i denne, og at altsaa ventrikeltømningen kan være meget langsom under fødselsarbejdet, hvilket maa formodes at give en langsom resorption, stigningen i nævnte forsøg efter 161 min. har da heller ikke været mere end 7,5 mg %, en stigning, som fosterets kurve har fulgt med i.

At ventrikelretentionen skulde være patologisk taler flere grunde imod, for det første, at pt. aldrig havde frembudt ventrikelsymptomer, for det andet, at netop denne pt. ikke var fastende, men 3 timer før forsøgets begyndelse havde nydt et maaltid, af hvilket man intet fandt i det opkastede. Det synes altsaa, som om det kun har været paa slutningen af fødselen, maaske under indflydelse af bugpressens virksomhed, at ventriklen har tømt sig daarligt.

Hvorledes forholder nu *fosterets blodurinstof sig under* moderens stigning? Ja, strengt taget burde man, for at danne sig en forestilling om fosterets urinstofkurves bevægelser, kende dennes udgangspunkt før belastningen i hvert enkelt tilfælde. Dette kan ifølge sagens natur ikke lade sig gøre, men *Slemons & Morriss, Hellmuth* o. a. har jo samstemmende vist, at m.'s og f.'s værdier som regel er ens, mens der dog af og til kan forekomme afvigelser, snart i fosterets, snart i moderens favør. Man har derfor ved sammenstillingen af forsøgene i fig. 42 regnet med, at fosterets begyndelsestal laa paa samme højde som moderens, og derpaa udregnet *stigningen* ved at subtrahere begyndelsesværdien fra de ved fødselen fundne tal. Ved kun at afsætte stigningen i koordinatsystemet og ikke de absolute tal, undgaar

man til en vis grad den uregelmæssighed i billedet, som de i forskelligt niveau beliggende begyndelseskoncentrationer vilde give.

En anden kilde til uregelmæssighed i de fundne tal ligger i, at patienternes vægt ikke har værets ens. Fordeling af 10 gr urinstof i en fødepatient paa 90 kgr giver naturligvis ikke saa stærk stigning som i en pt. paa 50 kgr, et forhold, man ikke har kunnet tage hensyn til, da patienterne ikke er vejede.

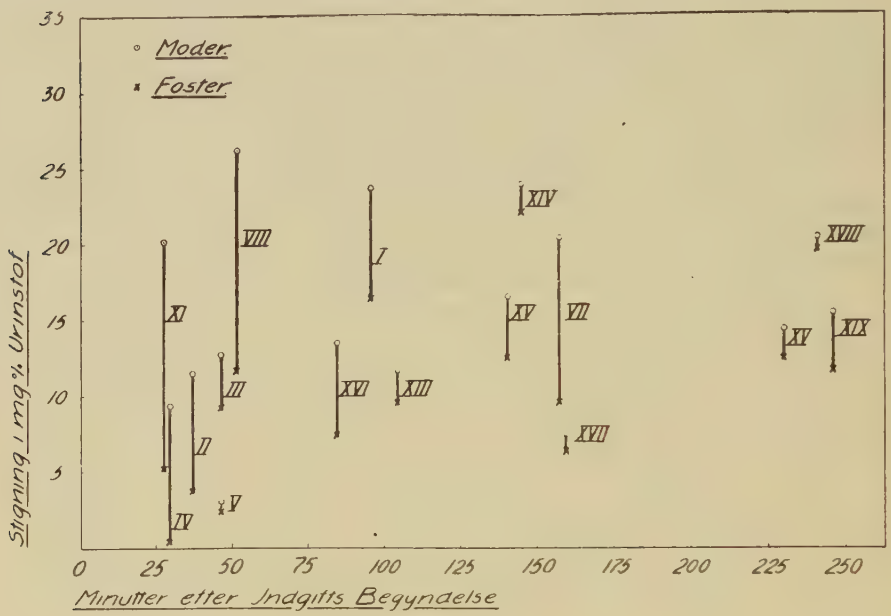

Fig. 42.

Trods disse forskellige forbehold, hvormed man maa bedømme de fundne tal, viser de os imidlertid med utvivlsom tydelighed følgende:

I alle tilfælde er der kort efter moderens stigning begyndt en stigning hos fosteret.

F.'s stigning er des højere jo længere tid der er gaaet siden indgift, og nærmer sig m.'s værdi efter en asymptotisk kurve. men endnu 2 timer efter forsøgets begyndelse er f.'s værdi ikke naaet op til m.'s, og stigningen hos f. er saaledes relativt langsom. I de 12 timers forsøg er der fundet fuldstændig identiske tal hos m. og f..

Diskussion. De nævnte iagttagelser, spec. stigningen, saa snart m. begynder at stige, og som holder op, naar udligning er sket, lader

sig forklare ud fra antagelsen af en diffusion som aarsag til overgangen af urinstof gennem placenta. Paa forhaand skulde man, med den intime applikation af villi chorii's store overflade mod moderens blod, antage, at et let diffusibelt stof, som urinstof, overordentlig hurtigt kunde passere. *Marshall & Davis* har vist, at koncentrationen af urinstof normalt er ens i blodet og i de forskellige væv. Efter intravenøs injektion diffunderer urinstoffet næsten momentant ud i alle dele af legemet (undtagen i fedtvævet), og komplet ligevægt er opnaaet i løbet af 15 min. Det viser sig altsaa her, at der ved overgangen i fosteret gør sig ganske afvigende forhold gældende. Fig. 42 viser, hvorledes man i næsten alle tilfælde, hvor fødselen er indtruffet indenfor forsøgets første 2 timer endnu har en betydelig forskel paa m.'s og f.'s urinstof, og det til trods for, at m.'s kurve, som vist, i alle tilfælde er ude over den stejle stigning efter ca. 1 time.

Ved sammenligning med de resultater, man er kommet til for glukosens vedkommende findes der overensstemmende forhold: i de tilfælde, hvor stigningen var stejl og hurtig, kom de store differenser, men af de lange forsøg ses, at hvis der blot gaar tilstrækkelig lang tid, udjævnes differenserne fuldstændigt.

Det er ikke let at fastslaa aarsagen til, at urinstoffet gaar saa langsomt gennem placenta. Den mest nærliggende forklaring er, at *syncytialmembranens fysisk-kemiske beskaffenhed* ikke tillader en hurtig diffusion. Men endnu en mulighed bør nævnes: *blodets ringe hastighed i de intervilløse rum.* Disse forhold skal faa en yderligere omtale i næste kapitel, vi skal kun her fremhæve, *at der i mine undersøgelser intet er fremkommet, der kræver antagelsen af, at en aktiv placentarvirksomhed griber ind, naar urinstof diffunderer igennem menneskets placenta.* Overgangen af stofferne beherskes udelukkende af de tilstedeværende koncentrationsforskelle, men udjævningen af disse foregaar ikke, som *Slemons* antog, saa frit, som om placenta ikke eksisterede, men derimod med en mærkelig træghed, der dels kan tænkes at bero paa syncytiets særlige permeabilitetsforhold og dels maaske ogsaa paa de ejendommelige cirkulationsforhold i de intervilløse rum.

AFSLUTTENDE BEMÆRKNINGER

Alt i alt har vi nu set, hvorledes placentarmembranen forholder sig over for en del stoffer, der neden for ses ordnede efter molekylvægt.

	Molekylvægt:
Cl^-	35
Urinstof	60
Glykokol	75
Alanin	89
Asparaginsyre	133
Glutaminsyre	147
Arabinose	150
Xylose	150
Glukose	180
Saccharose	342
Laktose	342

Det viser sig, at for alle disse stoffer, med undtagelse af disaccharider, som ikke passerer placenta, vil vandringen af de opløste molekyler gennem placentarmembranen gaa fra stedet med den højeste til stedet med den laveste koncentration, og selve placentarmembranens egenskaber synes ikke at influere paa forholdet mellem koncentrationerne, naar ligevægt er opnaaet, idet drivkraften ene og alene kan antages at være differensen mellem de opløste molekylers partialtryk paa begge sider af membranen. Disse forhold er imidlertid netop kendetegnende for en diffusion, og passagen af de nævnte stoffer, for største delen ikke-fedtopløselige anelektrolyter, kan da forklares som en diffusion gennem en poremembran. En poremembran indeholder fine kanaler af molekylær størrelsesorden, hvorigennem molekyler og joner kan trænge, hvis deres diameter, der er proportional med molekylvægten, ikke er for stor. Porevidden er bestemmende for den hastighed, hvormed molekylerne trænger igennem membranen, hvad der forklares ved, at porerne ikke alle har samme størrelse. Et stof, hvis molekyler ikke formaar at trænge igennem en pore af

middelstørrelse, vil maaske kunne trænge gennem nogle af de største, men af disse er der kun faa, — derfor vil stoffet trænge langsomt igennem. I mine forsøg har det vist sig, at laktose og saccharose, med molekylvægt 342, yderst langsomt eller slet ikke gaar igennem. Middelvidden af placentarmembranens porer skulde altsaa ligge svarende til diameteren af et molekyle med noget lavere vægt end disaccharidernes, f. eks. omkring 300. For de stoffer, hvis molekylære diameter ligger langt under porevidden, vil der vanskeligere kunne paavises nogen forskel i penetrationshastigheden, idet de alle trænger let igennem alle porerne, og det har da heller ikke været muligt at finde nogen tydelig og væsentlig forskel i overgangshastigheden for alle de stoffer, hvis molekylvægt ligger fra glukosens og nedefter. Inden for aminosyrerne, f. eks., er der ikke nogen tydelig forskel mellem glutaminsyre (molekylvægt 147) og glykokol (molekylvægt 75), og urinstoffet synes endda i nogle forsøg at gaa særlig langsomt igennem.

Jeg har med vilje afstaaet fra en mere indgaaende sammenligning af overgangshastighederne for de forskellige stoffer, da en saadan ifølge sagens natur let vilde kunne føre til fejlslutninger, bl. a. fordi mødrenes kurver ikke er ens i de forskellige tilfælde, hverken i begyndelseshøjden eller det videre forløb, — vi arbejder altsaa ikke med en konstant tensionsdifferens mellem m. og f.. Endvidere vil jo en hurtig aflejring af stoffet i fosterets organer kunne spille en rolle, ialtfald i forsøgets begyndelse, før fosterets organer er mættede, idet aflejringen vil bevirke, at blodets koncentration stiger langsommere, end hvis det ikke aflejredes, hvad der altsaa ikke er et absolut udtryk for en langsommere overgang. Endelig er der ret store afvigelser i overgangshastighederne inden for de enkelte forsøgsgrupper, og vi maa huske, som det berørtes i forrige kapitel, at overgangshastigheden til fosteret dels er afhængig af penetrationshastigheden gennem den membran, der skiller m. og f., men ogsaa af *kredsløbsforholdene i den mødrene og foetale placenta.*

Til belysning af blodstrømmen i de intervilløse rum har *Hinselmann* fremsat en del overvejelser, som vi her delvis skal gengive[1]). Efter *Bumm*[2]) findes der for hver kotyledon et ufuldstændigt af-

[1] H. gør dog selv opmærksom paa, at hans overvejelser kun kan tjene som en vejledning, ikke som fastsættelse af nøjagtige kendsgerninger, da det talmæssige grundlag mangler.

[2] at den Bumm'ske opfattelse i nyeste tid er underkastet stærk kritik, influerer ikke paa de her fremsatte betragtningers rigtighed.

grænset strømomraade, som forsynes af arterierne, der munder ind fra de deciduale septa, som afgrænser kotyledonerne, og tømmes gennem de fraførende vener, der forlader det intervilløse rum over for den midterste del af kotyledonen. *Hinselmann* regner med 45—100 arterier som tilstrømnings- og 30—60 vener som bortstrømningsaabninger for de intervilløse rum. Det centrale strømgebet inden for det omraade, der svarer til en kotyledon har den største hastighed, det perifere, subchoriale afsnit er det langsomste, — tæt under chorionpladen har blodet p. gr. af den langsomme strømning en tendens til koagulation.

Strømhastigheden i de intervilløse rum er afhængig af forholdet mellem de tilførende arteriers og de intervilløse rums (I. R.'s) kaliber. Der findes ingen brugbare angivelser om de tilførende arteriers kaliber, — specielt da post-mortem-værdierne ikke giver nogen sikker forestilling om maalene i den levende organisme, og heller ikke tværsnittet af I. R. kender vi, men i alle tilfælde drejer det sig om en enorm udvidelse af strømtværsnittet, hvilket giver en betydelig nedsættelse af strømhastigheden, et forhold, der kan sammenlignes med en flod, der gaar igennem eller udvider sig til en sø. Strømningen i denne sø er nu yderligere langsomgjort p. gr. af de utallige grene og kviste af villi chorii, som er nedsænket i blodet og frembyder en stor gnidningsmodstand, og yderligere af de hvirveldannelser, der sikkert maa opstaa, dels ved interferens mellem central- og randstrøm inden for den enkelte kotyledons omraade, dels ved vekselvirkning mellem de forskellige kotyledoners strømgebeter. I overensstemmelse med kaliberforandringen maa trykket være ret lavt i I. R., en regulation af trykket gennem nervevirksomhed kan man se bort fra, da placenta mangler nerver, men selve uterusmuskulaturens tonus spiller maaske her en rolle.

Drivkraften for det mødrene kredsløb antages at være vis a tergo i forbindelse med kapillærpulsen i villi chorii og svangerskabsveerne. Efter *O. Grosser* spiller svangerskabsveerne en meget vigtig rolle for blodets befordring, der skulde ske diskontinuerligt, saa at blodet først efter at have stagneret i indtil flere minutter i de intervilløse rum, udtømtes gennem venerne, hvorefter nyt blod strømmede ind etc.. *Grosser's* anskuelse, der forøvrigt først er udtalt af *v. Herff*, modsiges imidlertid ved iagttagelser over hyppigheden af svangerskabsveerne. *G. A. Wagner,* der har undersøgt dette spørgsmaal hævder, at svangerskabsveerne optræder med intervaller paa 2—8—16—20 min. og

indtil 1½ time, og derfor er altfor sjældne, til at de kan være den eneste eller endog blot en væsentlig drivkraft for blodet.

Men hvilken drivkraft man end maatte antage som den væsentligste er det dog sikkert rigtigt, naar *Hinselmann* skriver: "Es wird mit einem grossen Füllungsvolumen in weitem Strombette bei langsamer Strömung und niederem Druck gearbeitet".

Hvad fosterets kredsløb angaar, er det i forhold til det extrauterine menneskes meget langt, idet navlesnoren og placenta er indskudte — til gengæld er fosterets cor relativt dobbelt saa stort som den voksnes. Arteriae umbilicales er forholdsvis vide og ligesaa villi choriis kapillærslynger, saa trykket i navlevenen bliver betydelig større end i de voksnes vener, hvad der ogsaa er nødvendigt, da sugningen fra Thoraxrummet mangler, før respirationen er begyndt. Den foetale blodomløbstid er efter *L. Seitz* 12 sekunder, vi skulde altsaa have en relativt hurtig gennemstrømning af placentas foetale del.

Det er klart, at den langsomme strømning i I. R. maa kunne forsinke overgangen at et stof i betydelig grad, og selv om blodstrømningen i I. R. i det hele og store kan finde sted uafhængigt af svangerskabs- og fødselsveerne, er dette dog ikke ensbetydende med, at veerne, naar de optræder, er uden virkning paa kredsløbet. Dels har man tænkt sig, at veerne komprimerer venerne og arterierne i uterus saa at baade tilløb og afløb for de intervilløse rum er stoppet under veen, men at I. R. tømmes des hurtigere, naar uterus slappes, da venerne nu er tomme. Andre tænker sig, at veen presser blodet ud af de intervilløse rum og af venerne, saa at I. R. er tomme under veen. Hvad enten nu det ene eller det andet er rigtigt, kan der ikke være tvivl om, at *langvarige* uterinkontraktioner vil kunne forsinke den i forvejen langsomme cirkulation i I. R. yderligere og herved bevirke en langsommere og uregelmæssig stofovergang. Og den omstændighed, at glukose og urinstof gaar noget langsommere over i f. i menneskeforsøgene end i kaninforsøgene, hvor vi kun undtagelsesvis havde uterinkontraktioner tyder ogsaa i denne retning.

Efter denne digression om kredsløbforholdenes indvirkning paa overgangen af stoffer fra moder til foster vil vi vende tilbage til vore betragtninger over placentarskillevæggen som semipermiabel membran.

Skulde placentarskillevæggen simpelthen være en *porembran*, maatte man vente, at alle stoffer med molekylvægt over 342 holdes tilbage. For nogle stoffer er dette tilfældet. *Wiener* har vist, at indigo-

svovlsurt natron med molekylvægt ca. 365 ikke kan passere placenta, *Wislocki* har vist det samme for trypanblaat, hvis molekylvægt ligger omkring 600, salvarsan, molekylvægt 439, og neosalvarsan, molekylvægt ca. 500, gaar heller ikke over (*Underhill & Amatruda, Meyer* o. a.). Men en del højmolekylære stoffer forholder sig anderledes, saaledes er det vist, at chininsulfat og chininchlorid, molekylvægt, ca. 350, (*Runge*[2] o. a.) gaar over i fosteret, naar der indgives moderen ca. 1½ time inden fødslen, phloridzinets (472) overgang er vist af *Schaller*. Strykninet (334) synes efter *Savory* og *Gusserow*[2] endda at gaa hurtigt over og ogsaa sudan III (ca. 350) og metylenblaat (ca. 330) trænger efter *Hofbauer* og *Holtermann* igennem placenta. Disse og forskellige andre højmolekylære stoffers overgang ligger det nærmest at forklare ved antagelse efter *Anselmino* af, at placentarskillevæggen foruden at fungere som poremembran fungerer som en *lipoidmembran.*

Selve fedtstoffernes overgang vilde kunne forklares paa denne maade, fedtstoffernes forhold har jeg imidlertid allerede tidligere vist fra mig, fordi det danner et meget stort og vanskeligt spørgsmaal for sig, hvorover jeg ingen eksperimenter har at fremlægge. Meget i litteraturen tyder paa, at fedtstofferne almindeligvis ikke gaar over i fosteret, som danner sit fedt af de tilførte kulhydrater. De udførte undersøgelser over dette spørgsmaal giver for en stor del indbyrdes modstridende resultater. Efter *Overton*[1]) bestaar de dyriske cellemembraner af lipoider, og penetrationsevnen for de forskellige stoffer varierer i overensstemmelse med stoffernes opløselighed i lipoider. Det har ikke været muligt at oplyse, om alle ovennævnte højmolekylære stoffer er opløselige i lipoider, da undersøgelser over stoffers lipoidopløselighed i det hele taget ikke foreligger i større udstrækning, nogle af stofferne er opløselige i æther, og ætheropløselige stoffer plejer at kunne opløses i fedt. Imidlertid er opløseligheden i neutralfedt ikke altid det afgørende, da organismens fedt for en del bestaar af en blanding af neutralfedt, cholesterin og lecithiner og opløseligheden i saadanne blandinger ikke behøver at være den samme som i neutralfedt. Saaledes har *Nirenstein* i et stort arbejde „Über das Wesen der Vitalfärbung" bl. a. vist, at ikke fedt-opløselige farvestoffer, som alligevel kan penetrere cellemembraner, viser sig opløselige i flydende neutralfedt, der indeholder organisk base og fedtsyre (en blanding af olie, oliesyre og diamylamin). De levende

[1] R. Ege: Lærebog i fysiologisk kemi. Kbhvn. 1926. Pg. 113.

lipoider indeholder sure og basiske grupper, som gør det muligt for dem at opløse ogsaa stoffer, der ikke er opløselige i almindeligt neutralfedt.

Man ser altsaa, at der meget vel er mulighed for at betragte placenta som en kombineret lipoid- og poremembran, en „mosaikmembran", hvad *Anselmino* til dels gør i et arbejde, som offentliggjordes i foredragsform paa gynækologkongressen i Leipzig 1929, og som endnu ved afslutningen af denne bog ikke foreligger skriftligt offentliggjort[1]), men hvis indhold skal gengives, da arbejdets emne og teknik ligger meget nær op ad min afhandlings. *Anselmino* har paabegyndt sit arbejde, før min foreløbige meddelelse i Klin. Woch. Dec. 1928 kom, og saaledes uafhængigt udarbejdet den samme metode med successiv udtagelse af fostre fra en kanin, som har faaet intravenøs injektion af det stof, man vil undersøge. De undersøgte stoffer er følgende ikke-lipoidopløselige anelektrolyter:

	Molekylarvægt
Urinstof	60
Triosen dioxyaceton	90
Arabinose	150
Glukose	180
Saccharose	342

Anselmino finder nu efter injektion af 2 gr *urinstof* i en drægtig kanin, at den foetale kurve efterhaanden stiger, indtil udligning efter 50 min. er naaet, altsaa noget hurtigere end i mine forsøg. Noget lignende forhold fandtes for *arabinose* og for triosen *dioxyaceton,* der imidlertid nedbrydes saa hurtigt i organismen, at man har vanskeligt ved at opretholde koncentrationen i længere tid hos m.. Hvad *glukosen* angaar, finder *Anselmino,* ligesom jeg, at kurverne ikke løber sammen, men at m. stadig ligger 10—30 % højere end f., og *saccharosen* er endnu efter 60 min. ikke gaaet over til f. i paaviselige mængder.

Medens saaledes forsøgsresultaterne ganske bekræfter mine forsøg, er *Anselmino's* konklusioner anderledes: „Das Ergebnis dieses Abschnittes ist dahin zusammenzufassen, dass der Harnstoff sicher diffundiert, dass das Dioxyaceton und die Arabinose wahrscheinlich diffundieren, dass der Rohrzucker mit Sicherheit nicht durchgeht, und dass die Glukose wahrscheinlich aktiv transportiert wird".

Det er ikke helt forstaaeligt, hvorfor det er mindre „sikkert", at dioxyaceton og arabinose diffunderer, end at urinstof diffunderer,

[1] A. har venligst tilstillet mig arbejdet i korrektur.

naar forsøgsresultaterne dog er de samme for alle tre stoffer. Glukosen kan ikke diffundere, mener *Anselmino,* for der er stadig i forsøget en differens mellem m. og f., som efter A. ikke kan forklares ved et forøget glukoseforbrug hos fosteret eller en forskellig glukosebinding i det mødrene og foetale blod. Jeg har tidligere diskuteret denne differens og forklaret dens tilstedeværelse ved at tage i betragtning, at m.'s kurve er stigende, at overgangen ikke sker momentant, men tager en vis tid, og ved at en del af den glukose, som gaar over i fosteret forbrændes eller aflejres som fedt eller glykogen.

Hovedsagelig p. gr. af glukosens forhold antager *Anselmino,* at porediameteren sandsynligvis ligger svarende til en molekylstørrelse under 180, d. v. s. langt under de ca. 300, som jeg har antaget. Rent bortset fra, at man ikke kan give A. ret i hans opfattelse af glukosens overgang, tyder imidlertid ogsaa den omstændighed, at der i mine forsøg synes at gaa ganske smaa mængder disaccharider over i f., paa at porevidden maa være betydelig større end glukosens molekyle.

Som ovenfor omtalt mener *Anselmino,* at placentarmembranen foruden at være poremembran bestaar af lipoide komponenter, som tillader de fedtopløselige stoffer — fedtstoffer, fedtsyrer, farvestoffer og narkotika — at passere. For de stoffer, som ikke falder indenfor disse 2 permeabilitetsarter, men alligevel passerer, maa man antage „einen aktiven, mit besonderen Leistungen der Zelle verbundenen Transport".

Denne opfattelse kan jeg slutte mig til, idet jeg dog maa fremhæve, at man efter min mening endnu ikke har kunnet paavise et stof, hvis overgang ikke kunde falde ind under en af de to membrantheoriers omraade.

Foruden de tidligere diskuterede argumenter for en vitalistisk opfattelse af syncytiets funktion er der endnu et, som fortjener at omtales, nemlig *analogien med tarmresorptionen,* en tanke, som under *Hofbauer's* glimrende advokatur har vundet indpas i det almindelige syn paa placentarspørgsmaalet.

Det maa indrømmes, at sammenligningen er meget fristende: baade i tarmen og i placentae har vi en meget stor overflade, bestaaende af store mængder karførende, epithelklædte bindevævstrevler, der passeres af næringsstoffer og saavel tarmen som placenta indeholder

forskellige enzymer. Men for en nøjere betragtning kan der dog kun blive tale om en ganske grov ydre lighed. Allerede i det histologiske finder vi vigtige forskelle: Tarmens epithel har høje, velafgrænsede, cylindriske celler med en ringe mængde intercellularsubstans, og ind i hver tarmvillus strækker sig et lille strøg af glat muskulatur, mens placentarepithelet i sidste del af svangerskabet bestaar af et ganske tyndt, strukturløst syncytium, der ovenikøbet stedvis er defekt eller erstattet af hyalin.

Med henblik paa overvejelserne over „nødvendigheden" af en fordøjende virksomhed i placenta ligesom i tarmen, maa man huske paa den store forskel i tilbudet af næringsstoffer de to steder: i tarmen, der periodevis fyldes med alle mulige ufordøjede og halvfordøjede stoffer, stammende fra de forskelligste steder i plante- og dyreriget, og i placenta, hvor der til stadighed findes alle de nødvendige stoffer i fordøjet, diffusibel form, parat til fra blodet at vandre ud i vævene for at anvendes der. Men endnu mere træder forskellen frem ved betragtning af de klassiske forsøg over tarmresorptionen, f. eks. *Reid's* forsøg, hvor man udspænder et stykke tyndtarmsvæg fra en fordøjende kanin som skillevæg i et kar med fysiologisk kogsaltopløsning, saa at der opstaar to fuldstændig adskilte rum, indeholdende væske af nøjagtig samme sammensætning. Der sker nu en resorption af saltopløsningen i retning bort fra tarmens slimhindebeklædte flade. Om en osmotisk proces kan der ikke være tale, da de to opløsninger er fuldstændig ens, forklaringen paa væskebevægelsen maa altsaa søges i en aktivitet udgaaende fra selve tarmvæggen. — I placenta derimod ser vi altid en stofvandring, der skyldes en koncentrationsdifferens og tenderer mod en udslettelse af denne differens.

For fuldstændigheds skyld skal det endelig nævnes, at ogsaa enzymerne er meget forskellige i tarmen og i placenta baade hvad mængde, art og forekomst angaar, idet placentas enzymer dels forekommer i ret ringe mængde og som endo-enzymer, der findes i en mængde væv og organer uden at have nogen specifik funktion udover de cellers stofskifte, i hvilke de findes, og dels er enzymer, der er optagne fra det gennemstrømmende mødrene blod. *Maeda,* der har gjort et stort arbejde over enzymer i placenta, udtaler da heller ikke den anskuelse, at det drejer sig om enzymer, der tjener til fordøjelse af moderens blod, eller synthese af de for fosteret nødvendige stoffer.

Alt i alt maa vi erkende, at der mellem placenta og tarmen er en række fundamentale forskelle i anatomisk og fysiologisk henseende, der gør den af *Hofbauer* fremhævede analogi daarligt egnet til at fremme forstaaelsen af stoffernes overgang fra moder til foster.

Tilsidst skal ganske kort sammenfattes, hvad de her meddelte undersøgelser og kritiske literaturstudier har lært os om stoffernes overgang fra moder til foster i svangerskabets sidste del:

Undersøgelserne paa dyr og mennesker, omfattende natriumklorid, urinstof, glukose, pentoser, disaccharider og forskellige aminosyrer, viser, at disse stoffers passage gennem placenta kan forklares som en langsom diffusion gennem en passiv membran.

Studier af den tidligere literatur har vist os, at intet af de anvendte argumenter for, at placenta skulde spille en aktiv rolle ved fosterets ernæring, er overbevisende, og at der heller ikke foreligger iagttagelser, som til deres forklaring kræver antagelsen af en specifik, „vital" aktivitet i villusepithelet.

Det er sandsynligt, at skillevæggen mellem moderens og fosterets blod er bygget som en poremembran, indeholdende lipoide komponenter, og at de ikke-lipoidopløselige anelektrolyter og elektrolyter op til en vis størrelse gaar igennem porerne, mens fedtopløselige stoffer passerer den lipoide membranfase.

Fosterets ernæring sker da ved, at stofferne diffunderer over fra moderens blod, saa snart koncentrationen i fosterblodet falder paa grund af de foetale væv's forbrug af blodets stoffer. Selv om koncentrationen hos moderen er lav, vil fosterets tilførsel reguleres ved den aviditet, hvormed fostercellerne bemægtiger sig blodets næringsstoffer. Den af mange forfattere saa stærkt fremhævede aktive cellevirksomhed eksisterer ikke i villusepithelet, men kan retteligen henlægges til fosterets egne celler, hvis vækstenergi, tildels uafhængigt af blodets koncentration, formaar at sikre den nødvendige optagelse af næringsstoffer.

Udskillelsen af affaldsprodukter finder ligeledes sted ved diffusion, idet stofferne ophobes i fosterets blod, indtil koncentrationen her er højere end hos moderen, for derpaa at vandre igennem placentarmembranen.

Hvis man endelig rent teleologisk vilde spørge: Til hvad nytte er da den placentare skillevæg mellem moder og foster? — maatte vi indskrænke os til at svare, at det eneste, vi ved herom, er, at den kan virke beskyttende paa fosteret overfor eventuelle giftstoffer i moderens blod, der takket være membranens tilstedeværelse vil kunne faa lejlighed til at udskilles eller afgiftes, før de i skadelige mængder naar at træde over i fosterets kredsløb.

LITERATURFORTEGNELSE.

Arantius: Cit.: Fasbender, 152.
Ascoli, A.: Ztschr. f. physiol. Chem. XXXVI, 498, 1902.
Ballerini[1], *G.:* Arch. f. Gyn. XCVIII, 156, 1912.
Ballerini[2], *G.:* Jahrber. f. Geb. u. Gyn. XXII, 474, 1908.
Bernard, Claude: Cit.: Mayer, A.: Arch. f. Gyn. CXXXVII, 74, 1929.
Bohr, C.: Skand. Arch. f. Physiologie X, 413, 1900.
Brandstrup, E.: Klin. Woch. VII, 2340, 1928.
Buglia, G.: Biochem. Ztschr. XLVIII, 362, 1913.
Bumm, E.: Arch. f. Gyn.: XXXVII, 1, 1890.
Caldwell, W. E., & Lyle, W. G.: Am. J. Obst. Gyn.: II, 17, 1921.
Chappaz, G.: Gyn. et Obst.: XV, 39, 1927.
Charpentier, A., & Butte, L.: Cit.: *Nicloux, M.:* L'Obstétrique: II, 840, 1909.
Clogne, R.: Gyn. et Obst.: X, 23, 1924.
Cohnstein & Zuntz: Pflügers Arch.: XLII, 380, 1888.
Dahl, P.: Acta obst. et gyn. scand.: VII, 363, 1928.
Dietrich, H. A.: Anatomie u. Physiologie des Fetus u. Biologie der Placenta i *Halban & Seitz:* Biologie u. Pathologie des Weibes: Berlin & Wien 1925, Bd. 6, 1 Teil, S. 203.
Dodds, G. S.: Cit.: Rech. W.: Ztschr. f. Biol.: LXXX, 238, 1924.
Dührssen, A.: Arch. f. Gyn.: XXXII, 1888, 329.
Edelstein & Ylppö: Ztschr. f. Kinderheilk.: XXVII, 79, 1920.
Ege, R., & Roche, J.: C. r. Soc. Biol.: CI, 98, 1929.
Fasbender, H.: Geschichte der Geburtshülfe: Jena 1906, S. 112.
Fehling[1], *H.:* Arch. f. Gyn.: IX, 313, 1876.
Fehling[2], *H.:* Arch. f. Gyn.: XI, 523, 1877.
Feis, O.: Arch. f. Gyn.: XLVI, 147, 1894.
Flourens, M.: C. r. Acad. d. Scienc.: I, 1010, 1860.
Flourens, M.: C. r. Acad. d. Scienc.: II, 1061, 1861.
Folin[1], *O.:* J. Biol. Chem.: LI, 377, 1922.
Folin[2], *O.:* J. Am. med. Ass.: LXIX, 1917.
Frey, E.: Zbl. f. Gyn.: XXV, 993, 1923.
Friedheim, E. A. H.: C. r. Soc. Biol.: XCVIII, 123, 1928.

Füth, H., & Wirz, P.: Arch. f. Gyn.: CXXXV, 612, 1929.
Galen: Cit.: Fasbender, 152.
Grosser, O.: Med. Klin.: XXIV, 1, 1928.
Guggisberg, H., & Neuweiler, W.: Zbl. f. Gyn.: L, 1437, 1926.
Gusserow[1], *A.:* Arch. f. Gyn.: III, 241, 1872.
Gusserow[2], *A.:* Arch. f. Gyn.: XIII, 56, 1878.
Hagedorn, H. C.: Undersøgelser vedrørende Blodsukkerregulationen. Disp. Kbhvn. 1921.
Holzbach, E.: Zbl. f. Gyn.: L, 2610, 1926.
Harvey, W.: Cit.: Fasbender, S. 153.
Hellmuth[1], *K.:* Arch. f. Gyn.: CXXIII, 58, 1925.
Hellmuth[2], *K.:* Zbl. f. Gyn.: IL, 2691, 1925.
Hellmuth[3], *K.:* „ - „ IL, 1382, 1925.
Hellmuth[4], *K.:* „ - „ LIII, 1795, 1929.
Hellmuth[5], *K.:* Arch. f. Gyn.: CXXIII, 75, 1925.
Hemmingsen, A. M.: Zur Bestimmung der Restreduktion, i Physiological papers dedicated to August Krogh, Kbhvn. 1926, S. 101.
Herff, O. v.: Cit.: *Grosser, O.:* Med. Klin.: XXIV, 1, 1928.
Hinselmann, H.: Norm. u. path. Verhalten der Placenta u. des Fruchtwassers, i *Halban & Seitz:* Biol. u. Pathol. d. Weib. Leipzig zig 1925, Bd. VI, 1, S. 245.
Hofbauer, I.: Grundzüge einer Biologie der menschlichen Placenta. Wien & Leipzig 1905.
Hofbauer[1]*:* do., S. 64.
Hofbauer[2]*:* do., S. 59.
Hofbauer, I.: Münchener med. Woch.: 98, 1924.
Holterman, C.: Zbl. f. Gyn.: XLVIII, 2536, 1924.
Howe & Givens: Am. J. Dis. Child.: XXV, 63, 1923.
Hunter, John, & William: Cit.: Fasbender, S. 414.
Höber, R.: Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. Fünfte Auflage. Leipzig 1924, II Bd., S. 752.
Jung, J.: Zbl. f. Gyn.: LII, 405, 1928.
Kehrer, E.: Würzb. Abhandl.: VII, 17, 1907.
Killian, I. A., & Shervin, C. P.: Am. J. Obst. Gyn.: II, 6, 1921.
Kruckenberg, G.: Arch. f. Gyn.: XXXI, 313, 1887.
Krönig & Füth: Monatschr. f. Geb. u. Gyn.: XIII, 39, 1901.
Küstner, H., & Siedentopf, H.: Arch. f. Gyn.: CXXXVI, 1, 1929.
Liepman, W.: Cit.: *v. Oettingen, Kj.:* Zbl. f. Gyn.: IL, 625, 1925.
Lochhead, J.: Obst. Trans. Edinburgh: XXXIII, 120, 1908.
Maeda, K.: Bioch. Ztschr.: CXLIII, 347, 1923.
Marshall & Davis: J. Biol. Chem.: XVIII, 53, 1914.
Mathes, P.: Zbl. f. Gyn.: XXV, 1385, 1901.

Mayer[1], *A.:* Arch. f. Gyn.: CXXXVII, 1, 1929.
Mayer[2], *A.:* Arch. f. Gyn.: CXXXVII, 87, 1929.
Merletti, C.: Cit.: Jahrb. f. Geb. u. Gyn.: XIX, 589, 1905.
Meyer, C.: Cit.: *Underhill & Amatruda:* J. Am. med. Ass.: LXXXI, 2009, 1923.
Morel, A., & Mouriquand, G.: C. r. Soc. Biol.: LXXV, 643, 1913.
Morriss, W. H.: Bull. Johns Hopkins Hosp.: XXVIII, 140, 1917.
Morse, A.: Bull. Johns Hopkins Hosp.: XXVIII, 199, 1917.
Murlin, J.: Am. J. Obst.: LXXV, 913, 1917.
Naeslund: Acta obst. et gyn. scand.: VII, 25, 1928.
Nicloux, M.: L'Obstétrique: II, 840, 1909.
Nirenstein, E.: Pflügers Arch.: CLXXIX, 233, 1920.
Oettingen[1], *Kj. v.:* Zbl. f. Gyn.: IL, 625, 1925.
Oettingen[2], *Kj. v.:* Arch. f. Gyn.: CXXIX, 115, 1927.
Oettingen[3], *Kj. v.:* Klin. Woch.: XXXI, 1449, 1928.
Oettingen[4], *Kj. v.:* Zbl. f. Gyn.: IL, 1614, 1925.
Oettingen[5], *Kj. v.:* Zbl. f. Gyn.: LIII, 1799, 1929.
Olow[1], *J.:* Acta obst. et gyn. scand.: I, 169, 1922.
Olow[2], *J.:* Bioch. Ztschr.: CXXXIV, 407, 1922.
Ott, D. v.: Arch. f. Gyn.: XXVII, 129, 1886.
Pavy & Siau: J. of Physiol.: XXVI, 282, 1901.
Plass & Matthew: Am. J. Obst. Gyn.: VI, 847, 1926.
Politi: Cit.: Jahrb. f. Geb. u. Gyn.: XXVI, 505, 1912.
Preyer, W.: Specielle Physiologie des Embryo. Leipzig 1885, Pg. 265.
Randoin-Fandard, L.: Sucre libre et sucre proteidique du sang. Thèses Paris 1918, Pg. 169.
Rech, W.: Ztschr. f. Biol.: LXXX, 238, 1924.
Rehberg, P. B.: Bioch. J.: XIX, 270—78, 1925.
Revecz, T., & Turolt, M.: Zbl. f. Gyn.: L, 985, 1925.
Roche, A.: C. r. Soc. Biol.: IC, 1973, 1928.
Rowley, W.: Am. J. Obst. Gyn.: III, 23, 1923.
Runge, H.: Zbl. f. Gyn.: LIII, 1792, 1929.
Runge, H., & Kessler: — — —
Runge[1], *M.:* Zbl. f. Gyn.: I, 75, 1877.
Runge[2], *M.:* Zbl. f. Gyn.: IV, 49, 1880.
Savory, W. S.: The Lancet: XXXV, 362, 1858.
Schaller, L.: Arch. f. Gyn.: LVII, 566, 1899.
Schickelé, G.: Gyn. et Obst.: XII, 1, 1925.
Seitz, L.: Cit.: *Dietrich, H.:* Anatomie u. Physiologie d. Fetus i *Halban & Seitz:* Biol. u. Pathol. d. Weibes. Bd. VI, pg. 217. Berlin og Wien 1925.
Sicard, A., & Mercier, R.: C. r. Soc. Biol.: L, 63, 1898.

Slemons[1], *M. J.:* The nutrition of the foetus. New Haven 1919.
Slemons[2], *M. J.:* — — S. 41.
Slemons[3], *M. J.:* — — S. 33.
Slemons[4], *M. J.:* — — S. 27.
Slemons, M. J., & Morriss, W. H.: Bull. Johns Hopkins Hosp.: XXVII, 343, 1916.
Slyke, L. v., & Cullen: J. Biol. Chem.: XIX, 211, 1914.
Slyke, L. v., & Donleavy, J. J.: J. Biol Chem.: XXXVII, 551, 1919.
Slyke, L. v., & Meyer: J. Biol. Chem.: XVI, 197, 1913.
Stander, H., & Tylor, M.: Surg. Gyn. Obst.: XXXI, 276, 1920.
Strachan, G. I.: J. Obst. Gyn. Brit. Emp.: XXXII, 89, 1925.
Strahl: Cit.: *Grosser, O.:* Med. Klin.: XXIV, 1, 1928.
Ubbels, D. G.: Inaug. Diss. Giessen 1901.
Underhill & Amatruda: J. Am. med. Ass.: LXXXI, 2009, 1923.
Wagner, G. A.: Zbl. f. Gyn.: LIII, 1783, 1929.
Veit, J.: Ztschr. f. Geb. u. Gyn.: XCII, 316, 1901.
Werth: Arch. f. Gyn.: XXII, 223, 1883.
Wertheimer, E., & Delezenne, C.: C. r. Soc. Biol.: XLVII, 191, 1895.
Wiener, M.: Arch. f. Gyn.: XVII, 24, 1881.
Wislocki: Pub. Carnegie Inst. of Washington: CCLXXIV, 89, 1920.
Zangemeister, W., & Meissel: Münch. med. Woch.: XVI, 673, 1903.
Zweifel, P.: Arch. f. Gyn.: XII, 235, 1877.

VALD. PEDERSENS BOGTRYKKERI
KØBENHAVN